

ARCHIVOS ARGENTINOS de PEDIATRIA

Editores

La Prensa Médica Argentina

Junín 845, Buenos Aires, Argentina

Administración (números sueltos, suscripciones, envíos y cambios de domicilio): Tel. 83-9796 y 80-3782.

Publicidad y Contaduría, exclusivamente: Tel. 83-9484.

Es Órgano Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Se distribuye a todos los miembros de la Sociedad Argentina de Pediatría por convenio especial con los Editores, y además por suscripción paga. Aparece mensualmente. Inscripta en la Propiedad Intelectual bajo el N° 1.152.966.

TODA CORRESPONDENCIA CON LA DIRECCION CIENTIFICA
DE LA REVISTA DIRIGIRLA A:
DIRECTOR DE PUBLICACIONES - Dr. JUAN C. DERQUI
LAPRIDA 1791 — CAPITAL

PREMIO "APTA - F. ANTONIO RIZZUTO" A LA MEJOR LABOR 1973. CATEGORIA REVISTAS CIENTIFICAS.

Precios de suscripción:

Rca. Argentina (1 año) \$ 50.—
Exterior (1 año) u\$s. 15.—
Número suelto \$ 5.—

| | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Correo Argentino Central B | Franqueo Pagado Concesión N° 1706 |
| | Tarifa Reducida Concesión N° 813 |

GRAFICA  EDITORA

EDITORIAL

Hace tres años, en estas mismas páginas, comenzaba un comentario sobre el Congreso de Viena, describiendo su marco geográfico. Hoy, en que estas líneas prolongan la iniciación del XIV Congreso Internacional de Pediatría en Buenos Aires, por justa similitud recordemos que será el inmenso Plata por un lado, y la infinita Pampa verde que muere al pie del gigante de los Andes por otra, quienes presentarán marco a esta reunión a celebrarse en Buenos Aires; nuestra capital, crisol de nacionalidades, que fundió razas y credos y que hoy levanta orgullosa el estandarte de una nacionalidad. Ese orgullo, ese sentimiento de nacionalidad, de país, de patria, ha sido, a no dudarlo el motor que impulsó a los pediatras argentinos a trabajar para la organización de este Congreso, posponiendo todos sus intereses y brindándose a una tarea común en pos de materializar el éxito de lo que hace tres años, bien definió el D. Berri, como un desafío a nuestro país.

Argentina mostrará al mundo no sólo la imagen de un país en marcha, con voluntad de futuro, sino también sus realidades, y entre ellas, por qué no decirlo, algunos aspectos característicos de nuestro tiempo, que no hacen gala a una nación. Pero justamente este evento debe contribuir a que miles de extranjeros que nos visiten tengan la verdadera idea de la realidad, encontrando un grupo, en este caso médico, que ha sabido concretar un encuentro de esta magnitud para lo que ha sido respaldado por un país maduro y con fuerza espiritual como para sortear todo aquello que se opuso a su marcha.

Tres años de minuciosa preparación, y meditados hasta los mínimos detalles, habiendo volcado en ello lo más sincero de nuestro espíritu, y habiéndonos desprendido de todos nuestros compromisos cotidianos, aun a veces de los más queridos, eso es lo que la pediatría argentina ofrece a este Congreso para los pediatras del mundo.

Este Congreso tendrá un color universal, el de la infancia, y un matiz que la brillante tarea del Comité Científico supo dar con pincelada maestra, el matiz de lo social. Por primera vez tendrá un lugar preponderante el considerar al niño en su mundo no solo físico sino social, psíquico y económico, subrayando así una incontrovertible realidad del momento en que vivimos. El Programa Científico demuestra un trabajo maduro y profundo que permitirá satisfacer no solo aquella inquietud académica, sino que es el deseo de todos nosotros que perduren conclusiones y recomendaciones a la par de enseñanzas que contribuyan al bienestar social, y que puedan canalizarse a través de las vías del gobierno para que bien oídas y valoradas como provenientes de lo más selecto de la pediatría del mundo, se plasmen en medidas que afiancen la salud infantil.



MEBUTAR[®]

MEBENDAZOL

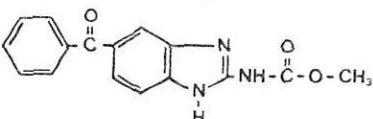
Antihelmíntico inocuo de cobertura total

Dosis independiente del tipo de parásito, sexo, edad o peso corporal del paciente.

Nuevo compuesto

El Mebendazol, principio activo de MEBUTAR[®], es un derivado bencimidazólico de síntesis.

Se trata de un compuesto no higroscópico y estable. Exento de toxicidad, posee una actividad parasitológica máxima aún en el tratamiento de helmintiasis frente a las que otros derivados carecen de efectividad.



Drugs of Today: IX (7), 298, 1973

Actividad metabólica

Las particulares propiedades metabólicas de MEBUTAR[®] permiten que el medicamento pueda ser administrado en un régimen libre, independientemente de la edad, sexo o peso corporal del paciente. En efecto, los estudios desarrollados por Brugmans, P. (JAMA; 217, 313, 1971) con MEBUTAR[®] ¹⁴C sobre adultos voluntarios permitieron poner en evidencia la escasa absorción del compuesto.

Actividad clínica

Las diversas experiencias clínicas realizadas en distintos países, demostraron que MEBUTAR[®] es un compuesto dotado de singular eficacia terapéutica en el tratamiento de las diferentes helmintiasis intestinales.

Antihelmíntico polivalente

Fórmula:

Cada comprimido contiene:
Mebendazol 100 mg
Excipiente c.s.

Indicaciones

Oxiuriasis, Ascariasis, Ancylostomiasis, Necatoriasis, Trichuriasis, Teniasis e Infestaciones mixtas.

Posología y forma de administración:

Niños y adultos:

1 comprimido, 2 veces por día, después de las comidas principales, durante 3 días consecutivos, independientemente de la edad o peso corporal del paciente.

Este esquema terapéutico es válido cualquiera sea la parasitosis que afecta al paciente. En Teniasis es aconsejable sin embargo administrar 2 comprimidos, 2 veces por día, durante 3 días consecutivos.

Advertencia

Como todos los medicamentos MEBUTAR[®] no debe ser administrado en el embarazo especialmente durante el primer trimestre.

Presentación

El envase original contiene 6 comprimidos.



Andrómaco

Buenos Aires adecuó su infraestructura para la gran reunión. La coincidencia del Congreso Mundial de Cardiología recién efectuado facilitó la concreción de la obra física necesaria, al compartir cardiólogos y pediatras el peso material de tan grande presupuesto. Esta tarea común, constituyó además un nuevo nexo que afianzó aún más las relaciones humanas en ambas ramas de la medicina.

La hotelería y el turismo han debido hacer el esfuerzo que nuestros visitantes esperan. Deseamos que a su paso por esta tierra no solo deje la impronta de la ciencia médica, sino que es obligación nuestra que lleven una imagen de nuestro país en su geografía, su idiosincrasia, y por sobre todo que puedan llegar a ver y comprender esa hospitalidad latina y esa prestancia que hemos tenido el privilegio de heredar de aquellos hidalgos castellanos, como así también de aquellos bravos guerreros que supieron caer hasta el último en nuestro desierto defendiendo lo que Dios había puesto en sus manos.

No debemos olvidar en estas líneas el apoyo que el Gobierno Nacional prestó a este Congreso y que es índice de que comprendió en toda su magnitud la implicancia que tiene el recibir en su capital a la más grande de las reuniones médicas llevadas a cabo hasta la fecha en el hemisferio sud.

A lo largo de estos tres años, esta tarea se infiltró en nuestras familias y en nuestros hogares. Fue tema de diario y preocupación permanente, que compartieron esposas e hijos, y como nota de comprensión y de amor ellas han participado no solamente en esa repercusión hogareña sino con su trabajo directo para recibir a las mujeres que vendrán acompañando a los pediatras extranjeros.

Otro aspecto de este Congreso y que no debe escapar para justa apreciación a nadie, y mucho menos a la actual juventud médica, porque son ellos quienes pueden obtener en esta oportunidad una invalorable información directamente de sus fuentes, tendrán a su alcance en persona a las figuras que han construido toda la pediatría que ellos usufructúan en este momento y sobre la que han de construir algo igual o mejor para haber cumplido entonces con el mandato que las generaciones maduras han depositado y están depositando en ellos. El Congreso ha realizado todos los esfuerzos para dar acceso a esos jóvenes y que sería nuestro deseo que invirtiendo algunas corrientes sepan dar forma a todo lo que la sociedad espera de ellos.

Como decían los Césares "la suerte está echada", el Congreso está en marcha, los esfuerzos, los deseos, las órdenes, todo llega a su término. Es el momento de la gran función, y si se colman nuestras esperanzas su éxito será el triunfo de la pediatría argentina y de nuestro país.

Dr. Eduardo M. Galíndez

alimento para lactantes

**Fisiológicamente equivalente a la
leche materna.**

Brinda elementos nutritivos
esenciales.

Favorece un máximo de
digestibilidad y absorción.

Asegura un aporte vitamínico
óptimo.

atervit se presenta en latas de 454 y 908 gr.

SUMARIO

Tomo LXXII - Núm. 5 - Agosto de 1974

Inmunidad local en el recién nacido. Primera experiencia con la administración de calostro humano a recién nacidos pretérmino

A. M. Larguía, J. Urman, J. M. Ceriani, A. O'Donnell, O. Stoliar, J. C. Martínez, J. C. Buscaglia, A. Quiroga, S. Weils, M. Irazu 109

Ingestas recomendadas de nutrientes para prematuros en crecimiento

A. M. O'Donnell, E. E. Ziegler, S. J. Fomon 126

Enfoque clínico del recién nacido con problemas cardiológicos

M. Ithuralde, H. A. Rossignoli 138

Enfermedad de Chagas aguda. Formas atípicas

C. Bordin, F. Barros, M. E. Cibeira de Toterá, I. Abraham de Kablan 148

Inmunidad local en el recién nacido. Primera experiencia con la administración de calostro humano a recién nacidos pretérmino

A. M. LARGUIA
J. URMAN
J. M. CERIANI
A. O'DONNELL
C. STOLIAR

J. C. MARTINEZ
J. C. BUSCAGLIA
S. WEILS
A. QUIROGA
M. IRAZU

PRIMERA PARTE

Resumen de las principales características inmunológicas del recién nacido

A) GENERALIDADES

El recién nacido (RN) presenta un estado de inmadurez o imperfección inmunológica que lo hace especialmente susceptible a las infecciones. Este concepto es ya ampliamente reconocido desde el punto de vista clínico y recientes estudios han comenzado a señalar algunos de los defectos fisiopatológicos que lo explican.

A continuación resumimos los recientes conocimientos más significativos.

1) No se ha demostrado en el RN ningún defecto intrínseco en la actividad bactericida del leucocito polimorfonuclear (PMN) formación de la vacuola fagocítica, degranulación, estimulación del metabolismo oxidativo y actividad bactericida propiamente dicha).

2) Sin embargo existe en el leucocito PMN una alteración de su actividad metabólica, lo que se demuestra por un consumo de oxígeno exagerado, una aumentada actividad del shunt de la hexosa monofosfato y una mayor reducción espontánea del nitrobluetetrazolium (NBT).^{1 2}

3) Es de hacer notar, que esta reducción espontánea del NBT no se observa en leucocitos de sangre de prematuros con infecciones bacterianas,^{4 8} con una variación de la técnica original, un reciente estudio considerado como evidencia de infección en RNT y LBW (PN < 2500 g) un porcentaje de neutrófilos NBT (+) mayor de 20 % y/o un recuento absoluto de células NBT (+) superior a 1300.³

4) La menor generación de factores quimiotóxicos en el suero de RN se atribuye a los menores niveles circulantes de C3 y C5.⁴

5) Pero además de estas deficiencias de componentes del complemento, aspectos celulares de la respuesta quimiotóxica están alterados en el período neonatal. Los leucocitos muestran una respuesta leucotóxica significa-

tivamente defectuosa en presencia de factores generados por *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* presentes en "pooles" de suero normales.⁵

6) Los RN de bajo peso (en general el estudio se refiere a pretérminos) tienen una menor actividad sérica de opsonización para *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Staph aureau*.^{16 7}

7) Esta menor actividad opsonica se correlaciona con los niveles de C3 los que a su vez se correlacionan con la edad gestacional.

8) Puede aceptarse que los niveles séricos de C3 y C5 en el RN sólo alcanzan aproximadamente el 50 % de los niveles del adulto.⁸

9) La opsonización de organismos gram (-) requiere anticuerpos IG M específicos, para la activación del sistema de complemento. La falta del pasaje transplacentario de Ig M materna al feto, podría ser la causa de la deficiencia opsonización mencionada en el RN.

10) En ciertos aspectos, el RN es similar al animal no inmune y dependería del paso alternado de activación del complemento para la generación de C3b.

El factor B (beta) glucoproteína rica en glicina, GBG que es un componente importante del paso alternado de activación, no cruza la placenta.⁹

11) La capacidad de inactivación de endotoxinas del suero del RN es notoriamente inferior en comparación a la del adulto normal. Todos los sueros de 20 adultos inactivaron 100 a 1000 nanogramos de endotoxina por cada 0,1 ml. Ninguno de 20 sueros de RNT inactivó más de 10 nanogramos por 0,1 ml. Esta diferencia de 10 a 100 también existió al compararse con los sueros maternos respectivos.¹⁰

12) En lo que respecta a la *reacción inflamatoria* el RN también presenta características propias y defectos. Las características son la menor participación de los mononucleares y la mayor proporción de eosinófilos en las fases iniciales de dicha reacción. Los defectos se relacionan a:

a) La actividad fagocítica de los PMN⁵⁵ ya comentada.

b) La actividad bactericida (un 90 % menor que la de los PMN maternos, por la falta de Ig M, también ya citada).

c) La actividad opsonizante.

13) Se especula además, que la anafilotoxina que causa un aumento local en la permeabilidad vascular (por liberación inducida de histamina) sería inadecuada en el RN.

14) En la relación a la *inmunidad celular*, clínicamente está demostrado, que el RN es particularmente susceptible a infecciones (determinadas) por el virus de la rubéola, del herpes, de la varicela y el de inclusión citomegálica. Lo mismo es aplicable para infecciones por *Toxoplasma gondii*, bacilo de Koch y *Listeria monocitogenes*. Esta mayor susceptibilidad podría estar relacionada a alguno de los siguientes factores:

a) Competición hematopoyética por las células primitivas de las cuales derivan los linfocitos inmunocompetentes.

b) Lento reconocimiento y procesamiento de los antígenos.

c) Lenta transformación blástica y proliferación del pequeño linfocito inmunocompetente.

d) Fallas en la migración monocitaria y activación de macrófagos.

15) En el RN existe una disociación entre la reactividad cutánea y la capacidad de respuesta de los linfocitos en sangre periférica o en órganos linfoides. Esto se puede demostrar investigando la acción de la fitohemoaglutinina (PHA) por ejemplo (incorporación de timidina).

También los linfocitos del feto y del RN exhiben una respuesta linfocitóxica cuando se los estimula con PHA.

16) Se sabe que el RN responde débilmente a la sensibilización con 2,4 dinitrofluorobenceno (utilizado como prueba inespecífica). Esta sería otra expresión más de la disociación entre la reactividad cutánea y la competencia de los linfocitos T.

17) Una hipótesis de trabajo sería que la ausencia de anticuerpos naturales (Ig M) que se adhieren (cuando están presentes) a los macrófagos reticulares de los ganglios linfáticos, disminuyen las posibilidades del RN de procesar el antígeno e iniciar los procesos de inmunidad celular.

18) Como resultado de un transporte selectivo a través de la placenta ya bastante bien estudiado y conocido, activo en las últimas 20 semanas de gestación, el RN recibe la mayor

parte de las Ig G maternas.¹¹ Por su mayor peso molecular, carece en cambio de Ig M.

Como consecuencia está desprovisto de los anticuerpos bactericidas contra los antígenos somáticos de las bacterias gram (-).

19) Las inmunoglobulinas (Ig) transferidas por la placenta exhiben un decaimiento más prolongado en el período neonatal que en edades posteriores.¹²

20) En recientes años ha quedado demostrado que los sistemas de defensa contra antígenos extraños están compartidos por mecanismos de inmunidad sistémica y local. La mucosa del intestino, el aparato respiratorio, el tracto urinario y otros tejidos orientados hacia el ambiente exterior están expuestos a una enorme variedad de sustancias inertes y microorganismos que son capaces de provocar una respuesta inmune en el huésped.

B) INMUNIDAD LOCAL

Está representada fundamentalmente por Ig A que es la inmunoglobulina predominante del intestino y otros órganos caracterizados por estructuras glandulares y superficies epiteliales, expuestos a estímulos antigénicos de orígenes no hematógenos. Representa parte de una exitosa adaptación a la vida terrestre.

La mayor parte (80 a 90 %) de la Ig A presente en las secreciones es estructuralmente y antigénicamente diferente de la sérica.

La molécula de Ig A secretoria (115) cuyo peso es de 160.000 Daltons, es un dímero de dos 75 Ig A. Es sintetizada por una misma célula plasmática y tiene dos componentes adicionales: una pieza secretoria (peso 55.000 Daltons) derivada de las células epiteliales y una cadena J (peso 20.000 Daltons) encargadas de estabilizar la estructura dimérica. Estas modificaciones le confieren a la 115 IgA secretoria ventajas biológicas, resistiendo la degradación proteolítica y aumentando su adherencia a las superficies epiteliales. Su vida media en plasma humano es de 5 a 6 días.

Refiriéndonos específicamente al intestino, estudios con inmunofluorescencia revelan que el 85 % de las células plasmáticas de la lámina propia contienen Ig A y serían responsables de su síntesis.

La preponderancia de células conteniendo Ig A es tan notoria que la relación IgA/IgM/

IgG es de aproximadamente 20:3:1. Existen algunas células plasmáticas productoras de IgE y mínima cantidad de IgD.

Esta gran población de inmunocitos en la mucosa intestinal sería el resultado de la exposición de la misma, desde el período neonatal, a la estimulación por antígenos. En animales desarrollados sin gérmenes, la submucosa del intestino carece de células plasmáticas. Al ser expuestos a un ambiente normal, estas células aumentan a niveles similares a los de animales controles en 3 ó 4 semanas.

La pieza secretoria estudiada también con inmunofluorescencia, se localiza en la porción apical de las células epiteliales, adjunta a membranas plasmáticas y en los espacios intercelulares del epitelio. La síntesis de este componente secretorio sería anatómica y fisiológicamente independiente de la producción de inmunoglobulinas. Su unión con la IgA a S ocurriría dentro o sobre la superficie de las células epiteliales.

En individuos con deficiencia selectiva de Ig A, la composición en inmunoglobulinas de las secreciones cambia, aumentando los niveles de Ig M y en menor grado de Ig G "compensando" la pérdida de Ig A. En estos pacientes parte de la Ig M estaría unida a la pieza secretoria en las secreciones intestinales y puede demostrarse en los canales intercelulares y ápices de las células epiteliales. Esto reflejaría una ruta de secreción local similar a la Ig AS.

Los anticuerpos "locales" (Ig AS) son sintetizados por las células plasmáticas en la lámina propia en forma independiente de los anticuerpos séricos. Sin embargo cuando cantidades "excesivas" de antígeno penetran la barrera intestinal, una porción menor de estos antígenos puede llegar a la circulación y estimular los tejidos linfáticos periféricos productores de anticuerpos séricos.

Cuando se planean las ventajas de inmunización oral o parenteral debe tenerse en cuenta la importancia de la inmunidad local. Es probable que aquellas bacterias que permanecen en el tracto intestinal durante la infección responden más efectivamente a los anticuerpos IgAS. Por el contrario aquéllos gérmenes que invaden la pared intestinal serían mejor antagonizados por anticuerpos séricos.

Son bien conocidos los efectos de la inmunización oral con polio virus atenuados en lo que se refiere a la protección que confieren, superior a la obtenida con la inmunización parenteral con vacunas de virus muertos.¹³

Similares resultados se reportan para influenza virus. La resistencia a la enfermedad por este último virus se correlacionaría más con los niveles de anticuerpos locales que con los séricos.¹⁴ También la presencia de copro-anticuerpos contra el cólera, previno a su enterotoxina producir un efecto diarreico.¹⁶

Interesante respecto a la selectividad de la respuesta de inmunidad local, resulta el experimento en el que la infección unilateral de un ojo de conejo con *Shigella flexneri* no protege al otro de una prueba de reinfección.¹⁵

Recientes estudios de inmunización oral en RN con extractos de *E. coli* EP (enteropatógeno) demostraron un marcado incremento en los títulos de anticuerpos específicos en la secreción duodenal. Por el contrario no hubo respuesta significativa detectable en suero. Los experimentos además revelaron que los anticuerpos duodenales de los 8 a 12 días posteriores a la inmunización eran de tipo IgM, mientras que a los 20-44 días la mayor parte de la actividad de los anticuerpos correspondía a la Ig AS. Estos estudios sugieren una respuesta inmune primaria típica en el tracto gastrointestinal. Pero luego del ascenso inicial de Ig M, a diferencia de las respuestas sistémicas en que sigue un incremento de Ig G, en el intestino aparece la Ig AS.^{57 58}

La vacunación oral con cepas atenuadas de *Shigellae* otorgó protección contra la infección natural en monos y humanos.⁵⁰ En fiebre tifoidea las vacunas con gérmenes muertos administradas por vía oral solo condicionan una muy leve protección contra la infección. En cambio cepas vivas atenuadas serían más efectivas, por lo menos en animales y esto está de acuerdo con la generalidad de las investigaciones^{16 17 18}

La forma de actuar de la IgA S aún es discutida. La neutralización de virus ocurre sin duda alguna, pero la IgAS no promovería fagocitosis.¹⁹ Los agregados de Ig A son capaces de activar el complemento vía el paso alternado. Por esta vía la activación de C3 ocurre sin la acción previa de los primeros

componentes C1, C4, C2. Este mecanismo de shunt actuaría independientemente de los anticuerpos y resulta en la producción de agentes biológicos potentes que median en la respuesta inflamatoria: quimotaxis (movilización de leucocitos) liberación de histamina, vasodilatación, factores que aumentan la permeabilidad vascular (edema) y mecanismos promotores de la fagocitosis.

Las Ig AS evitarían además, la absorción de gérmenes (estreptococo, por ejemplo) a las superficies epiteliales, inhibiendo la multiplicación bacteriana, impidiendo su penetración y exponiéndolos a los mecanismos intestinales de defensa "clearing".⁵¹

Una de las principales funciones de la Ig AS sería prevenir por interferencia, la captación de proteínas-antígenos (macromoleculares) heterólogos presentes en la luz intestinal que estimularían, si ingeridos, la producción de anticuerpos atópicos y reacciones alérgicas. Este efecto de interacción con antígenos, es el que también se pretende modificar en más con las inmunizaciones.

Se sugiere que los anticuerpos Ig AS serían capaces de producir la lisis de *E. coli* en presencia de complemento y lisozima. Ambos componentes se requerirían para esta acción lítica.

Resumiendo, los mecanismos de acción de la Ig AS son aún oscuros y se simplifican atribuyéndole gráficamente una función de "pintura antiséptica".^{54 59}

a) Es capaz de aglutinar bacterias y se discute si es bactericida.

b) Podría actuar como opsonina haciendo las bacterias más sensibles para la fagocitosis. Aunque la evidencia no es concluyente.

c) Tendría actividad de antitoxina (demostrada en secreciones de conejos y monos luego de la administración oral de toxina del cólera).

También demostrada para la toxina diftérica, no en cambio aún para la enterotoxina del *E. coli*.

d) La ya comentada interferencia con el crecimiento del estreptococo.

e) Aglutinación y prevención de la adherencia de las bacterias patógenas a la mucosa intestinal. La adherencia selectiva de bacte-

rias a las mucosas sería un factor importante en el control de las poblaciones bacterianas. La inhibición de los patógenos potenciales resulta de importancia obvia. Además la agregación de los gérmenes favorecería su remoción del intestino por peristalsis.

f) La actividad antiviral de la Ig AS ya ha sido demostrada con la prevención de la multiplicación viral en cultivo de tejidos y por la prevención de la colonización de virus en segmentos localmente inmunizados del intestino.

g) Finalmente la Ig AS podría enmascarar sitios antigénicos de bacterias inocuas dejando los patógenos potenciales libres para que estimulen la producción de anticuerpos Ig G-Ig M bactericidas.

El RN humano normal carece de Ig AS y sérica y no hay pasaje transplacentario. Puesto en contacto con el ambiente extrauterino, rápidamente comienzan a aparecer colecciones de células plasmáticas en la lámina propia²⁰ y simultáneamente por inmunofluorescencia se demuestra Ig A en estas áreas.

La mayor parte de los RN de término (RN T) tienen cantidades medibles de Ig AS para el final de la 3er. semana. Los RN pretérmino tienen un retraso comparativo de 1 a 2 semanas.⁵⁶

TABLA 1

| Nº con Ig A | Nº de casos |
|--------------------|----------------|
| 8-14 días | 15 a 21 días |
| RNT 10/20 L B W | 15/18 12/19 |
| PN < 2500 g) 1/13 | |

Las células plasmáticas de la lámina propia aparecen rápidamente durante el primer año y continúan acumulándose durante el segundo y tercero. Luego aumentan más gradualmente para alcanzar los niveles del adulto, en la pubertad. Por lo tanto la Ig A es la última de las 3 Ig mayores, en alcanzar sus niveles "maduros".

SEGUNDA PARTE

A) El rol protector del calostro y de la leche humana

En muchas especies animales (vacunos y porcinos por ejemplo) no hay pasaje transplacentario de anticuerpos y sus RN los absorben del calostro en las primeras horas de vida. La falta de este aporte condicionan en ellos una gran susceptibilidad a septicemia por *E. coli* (esta puede prevenirse alimentándolos con la fracción Ig M del calostro).

Como ya hemos comentado el RN humano recibe por transporte selectivo transplacentario Ig G. Sin embargo carece de ella y de Ig A cuando estas inmunoglobinas se estudian por ejemplo en saliva. También como ya comentamos la Ig AS aparece en el intestino recién alrededor de la cuarta semana de vida (aunque parece haber sido demostrada en meconio de RN con enfermedad fibroquística).³¹

El calostro humano es rico en inmunoglobinas, particularmente Ig A y tiene actividad de anticuerpos contra bacterias y virus, casi toda localizada en dicha Ig AS. Estos anticuerpos sobreviven en el RN durante su pasaje por el tracto gastrointestinal.²² La Ig AS parece ser resistente a la tripsina y a pesar de ser sensible a la pepsina y al ácido clorhídrico, éstos están ausentes o presentes en solo bajas concentraciones en el estómago durante las primeras semanas de vida. Además se habrán demostrando inhibidores de la tripsina en el calostro humano durante los primeros cinco días.

TABLA 2

Gérmenes y virus contra los cuales se han demostrado anticuerpos en la leche humana

| |
|------------------------------------|
| Bacilo del tétanos |
| <i>Hemofilus pertussis</i> |
| <i>D. pneumoniae</i> |
| Estafilolisina |
| Estreptolisina |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> |
| <i>E. coli</i> E.P. |
| <i>Salmonella</i> |
| <i>Shigella</i> |
| Poliovirus 1, 2, 3. |
| Coxsackie B1, B5 y B9 |
| ECHO 6 y 9 |
| Virus de la influenza |

Los estudios en cultivos de tejidos de glándula mamaria (en humanos y monos) indican que la Ig AS del calostro se sintetiza localmente en ella. Además los leucocitos derivados del calostro y cultivados *in vitro* sintetizan β , C, C3, C4, lisozima, lactoferrina C Ig AS a diferencia de los leucocitos de sangre periférica que producen los tres tipos de inmunoglobulinas (IgA, IgG e Ig M).²³ Durante las dos primeras semanas de vida se encuentran 1000 a 4000 leucocitos por mm³ de leche humana.²⁴

Las células del calostro humano consisten fundamentalmente en macrófagos con un significativo porcentaje de linfocitos. Estos linfocitos se transforman en respuesta a la presencia de fitohemaglutinina (PHA) o antígenos específicos. A su vez los macrófagos presentan actividad fagocítica y poseen gran número de lisosomas.²⁵

Los niveles e inmunoglobulinas del calostro humano varían en los primeros días, para luego descender finalmente a alrededor de 1 mg por ml en la leche definitiva.²⁶

TABLA 3 (mg %)

| Ig | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 |
|----|-------|-------|-------|-------|
| AS | 600 | 260 | 200 | 80 |
| G | 80 | 45 | 30 | 16 |
| M | 125 | 65 | 58 | 30 |

Los niveles de anticuerpos contra el *E. coli* pueden demostrarse en el calostro (con la técnica de hemoaglutinación pasiva por ejemplo).

TABLA 4

Títulos recíprocos de anticuerpos aglutinantes presentes en calostro

| <i>E. coli</i> | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| O 128 | 1024 | 1024 | 246 | 64 |
| O 55 | 2048 | 1024 | 512 | 64 |
| O 111 | 256 | 256 | 64 | 16 |
| Nº 1 | 2048 | 2048 | 256 | 32 |
| Nº 2 | 512 | 256 | 64 | 32 |
| Nº 3 | 128 | 128 | 32 | 4 |

Estos niveles de anticuerpos en calostro se correlacionan con el número de bacterias coliformes en la materia fecal de los correspondientes RN (alimentados a pecho). En cuanto la concentración de inmunoglobulinas disminuye en el calostro, el número de coliformes en materia fecal, aumenta.

Por el contrario en RN alimentados con fórmula los recuentos de *E. coli* son relativamente altos desde el primer día de vida.

TABLA 5

Actividad aglutinante de extractos salinos de materia fecal a varias cepas de *Escherichia coli* Títulos recíprocos de anticuerpos

| <i>E. coli</i> | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| O 127 | 128 | 256 | 64 | 32 |
| Nº 1 | 64 | 256 | 128 | 16 |
| Nº 2 | 512 | 512 | 128 | 32 |
| Nº 3 | 32 | 64 | 16 | 4 |

LACTOFERRINA

Existen evidencias de que la leche humana tiene un potente efecto bacteriostático contra la *E. coli*. Se sugiere que los agentes involucrados en esta reacción son la lactoferrina, (proteína capaz de combinarse con el hierro) presente en grandes cantidades y posiblemente también la transferrina. Esta inhibición inicial de la *E. coli* por la leche humana en el intestino delgado del RN sería uno de los factores del dominio del lactobacilo. La concentración de lactoferrina en la leche humana es de alrededor de 100 mg %, la máxima concentración alcanzada en líquidos biológicos.

En estudios recientes de experimentación con leche humana con capacidad de hierro no saturado para "binding" entre 56 y 89 % se demostró un potente efecto bacteriostático sobre la *E. coli* O111 B4.

Este efecto quedaba abolido si las proteínas captadoras de hierro eran saturadas. La lactoferrina humana purificada en combinación con anticuerpos específicos contra el *E. coli* inhibió fuertemente el crecimiento de este

germen. Este efecto también se perdía saturando la lactoferrina con hierro.²⁷ En conclusión estas proteínas captadoras de hierro presentes en la leche, desempeñarían un papel importante en la resistencia a la enteritis por *E. coli*. Un reciente artículo también señala que inhibe el crecimiento de *Candida albicans*.²⁸

Factor antiestafilocócico. Por observación clínica ya se conocía desde la era preantibiótica que la leche humana tenía un efecto terapéutico en las infecciones estafilocócicas. Recientemente se ha demostrado un factor termoestable que sería un ácido graso (C 18:2) distinto del ácido linoléico con propiedades antiestafilocócicas. Estudios en experimentación animal han confirmado su valor.²⁹

Componentes del complemento. Se ha demostrado la existencia de C3 y C4 en leche humana aunque en concentraciones menores que las séricas.³⁰ Es interesante este hallazgo, desde que se conoce la activación del complemento por el paso alternado. La importancia potencial de C3 en la leche humana reside en sus conocidas propiedades de opsonización, anafilotaxis y quimiotaxis.

Lisozima. Esta enzima que desprende peptidoglicanos de la pared bacteriana está presente en altas concentraciones en la leche humana (29 a 39 mg %) en proporción 300 veces mayor que en la leche de vaca (31,32). Esta lisozima es estable a pH ácido como del jugo gástrico. La enzima actuaría por interacción con otros componentes de la leche humana para conseguir un efecto bactericida. Se ha demostrado su acción lítica sobre *Salmonella prellorum* y sobre el *E. coli* luego de que estos gérmenes eran muertos por la acción sumada del peróxido de hidrógeno y el ácido ascorbico, ambos existentes en la leche humana.³³

Lactoperoxidasa. En la leche y en la saliva existe una peroxidasa especial que participa in vitro en la eliminación del estreptococo. Esta enzima actuaría en forma conjunta con peróxido de hidrógeno y iones de tiocianato, constituyendo un sistema antibacteriano.³⁴

MOTILIDAD INTESTINAL - FLORA

El vaciamiento peristáltico del intestino delgado constituye su principal defensa contra la multiplicación descontrolada de su población bacteriana. Esto ha sido demostrado en modelos de experimentación animal infectados por *Salmonella* y *Shigella*.³⁵ En ellos la inhibición farmacológica de la motilidad intestinal permitió la penetración de la mucosa por los gérmenes patógenos. La flora normal convencional contribuiría a prevenir la colonización por patógenos (*Salmonella typhimurium*, por ejemplo) en intestino delgado estimulando su vaciamiento peristáltico. Habría evidencias de que las neuronas del plexo de Auerbach son menos activas metabólicamente en ausencia de flora. También habría diferencias en el contenido de aminas farmacológicamente activas. Finalmente la flora normal inactivaría sustancias bioquímicas que aparecen en el contenido fecal de animales con intestino esterilizado.³⁶ Dado el rol predominante del calostro y de la leche humana en la selección de flora de colonización, es probable que también tenga un efecto indirecto sobre la mortalidad intestinal.

B) Resistencia de los RN con alimentación específica a las infecciones enterales

Desde hace muchos años se sabe que los lactantes y RN alimentados a pecho son relativamente resistentes a las gastroenteritis (Alexander 1948, Ross y Dawes 1954, Hinton y Mac Gregor 1958).

También desde 1938 (Miles et al) se conoce la preponderancia numérica absoluta de lactobacilos anaeróbicos en lactantes con alimentación específica. (10^{10} organismos por gramo de materia fecal). Por el contrario en pacientes alimentados con fórmulas, la situación es inversa. El recuento de lactobacilos no excede 10^8 por gramos mientras que aparece la *E. coli* en cantidades superiores a 10^{10} . Las diferencias son más significativas los primeros 7 días de vida (véase cuadro). Además frecuentemente (en este último grupo) desarrollan *Clostridium*, *Bacteroides*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosas*.³⁷

Además de la flora formada por lactobacilos (desarrollados en un medio ácido) la materia fecal de los RN alimentados a pecho tienen un contenido de agua mayor y una menor capacidad buffer. Como consecuencia desciende el pH lo que favorece el crecimiento del *Lactobacillus* anaerobio. Estos a su vez también serían responsables del menor pH de la materia fecal de los lactantes con alimentación específica, al producir ácido láctico y ácido acético.

Estas condiciones no son favorables para el crecimiento de organismos gram (-) tales como *E. coli* y *Shigella*.⁵⁵ Existiría un factor bifidogénico que correspondería al grupo de hidratos de carbono que contienen nitrógeno y promueve el crecimiento del *Lactobacillus*. Este factor se encuentra más fácilmente en leche humana (0,7 % de los sólidos totales) que en leche de vaca.³⁸

TABLA 6
Recuentos de bacterias (por g) en MF de RN alimentados a pecho (AP) y con fórmula (AF)

| Bacteria | 1er. día | | 2do. día | | 3er. día | | 4to. día | |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | AP | AF | AP | AF | AP | AF | AP | AF |
| Ciliformes | 1×10^7 | 2×10^8 | $< 10^6$ | 4×10^9 | $< 10^6$ | 4×10^{10} | 2×10^8 | 3×10^{10} |
| Lactobacilos | $< 10^6$ | $< 10^6$ | 2×10^7 | $< 10^6$ | 3×10^8 | $< 10^6$ | 5×10^9 | $< 10^6$ |
| Cocos y gram (+) | 4×10^6 | 2×10^6 | 3×10^7 | 5×10^7 | 4×10^8 | 5×10^8 | 6×10^8 | 3×10^7 |

También los cultivos de fauces de RN alimentados a pecho están menos frecuentemente colonizados con *E. coli*, a diferencia de los alimentados con fórmulas. Este hecho no pudo atribuirse a la contaminación de las mismas.

Existe una reciente observación que encontró que el consumo de leche materna fue significativamente menor en un grupo de pacientes con meningitis septicemia comparado con un grupo control normal.⁴⁰

También existen experiencias previas, tales como las de comunidades de Guatemala con alto porcentaje de portadores de enteropatógenos y en donde existe una menor incidencia de enteritis en lactantes que reciben alimentación específica.⁴¹

En ellos, también se describen como leves las infecciones por *Shigella*⁴² a diferencia con otras áreas industrializadas donde los RN no reciben alimentación específica.⁴³ Al respecto resulta sumamente interesante nuestra experiencia personal con infecciones por *Salmonella* en grupos que reciben calostro

versus otros que no (se describe más adelante).

Ya en 1959 Cooper y col. demostraron que solo 1 RN de 23 madres portadoras de *E. coli* EP tuvo diarrea durante los 3 primeros meses de vida (en que recibían alimentación específica).

En 1961 se logró controlar una epidemia por *E. coli* O: 111 B4 de 6 meses de evolución (en sectores de RN) utilizando leche materna no procesada⁴⁴ y anteriormente similar resultado publicó Swisky-Gross en 1958.

Como hemos brevemente comentado y se resume en el siguiente cuadro las novedades antinfeciosas de la leche humana son múltiples y están demostradas.

Resulta evidente que de los estudios efectuados surge la impresión de que la leche de madre promueve la normal colonización bacteriana del tracto gastrointestinal del RN y suprime en él y en el lactante las manifestaciones (diarreicas) de ciertos microorganismos patógenos. De la revisión de la literatura, surge que se ha utilizado la leche

| Componentes | modo de acción propuesto |
|---|---|
| 1) Factor de crecimiento del <i>L. bifidus</i> . | <i>L. bifidus</i> interfiere con la colonización por enteropatógenos. |
| 2) Factor antiestafilocócico | Inhibe al estafilococo. |
| 3) Ig A secretoria y otras Ig. | Anticuerpos. |
| 4) C4 y C3. | Fragmentos de C ₃ tienen actividad opsonica, quimiotáctica y anafilatóxica. |
| 5) Lisozima | Lisis de la pared bacteriana. |
| 6) Lactoperoxidasa-H ₂ O ₂ -tiocinato | Muerte del estreptococo. |
| 7) Lactoferrina | Muerte de microorganismo al quelar el hierro. |
| 8) Leucocitos. | Fagocitosis. Inmunidad celular producción de Ig A, C ₃ , C ₄ , lisozima y la lactoferrina. |

De Goldman A. S. y Smith, C. W.: *J. Pediatr.*, 82: 1086, 1973.

TABLA 7

Factores de resistencia en la leche humana

no procesada para controlar epidemias de enterocolitis por gérmenes enteropatógenos aparentemente con buen resultado clínico.

Pero la administración de leche de madre como único alimento en servicios de RN de maternidades con gran número de partos (más de 5000 por año) se hace difícil para aquellos RN que no van a "rooming-in".

Estos son precisamente los de mayor riesgo de infección intrahospitalaria por corresponder el mayor grupo a RN pretérmino (37 semanas o menos de edad gestacional) o LBW (peso de nacimiento inferior a 2500).

Ellos requieren internaciones prolongadas, procedimientos especiales y frecuentemente reciben antibióticos. La provisión diaria de leche humana para ellos implica complejas técnicas de extracción y conservación inalcanzables en nuestro medio, con personal e infraestructura insuficientes. A esto, podría agregarse que la baja relación calorías por

cm³ de la leche de madre no la hacen recomendable, desde el punto de vista nutricional, para la alimentación del RN pretérmino, por lo menos en las primeras dos semanas requeridas para alcanzar volúmenes aceptables.

Su alto contenido en lactosa, puede también plantear dificultades en intolerancias transitorias y síndromes de malabsorción secundarios (a enteritis, por ejemplo).

Por todo ello, hemos tratado de asemejar en nuestro RN pretérmino, las condiciones de la alimentación específica (desde el punto de vista inmunológico) con la administración diaria de pequeñas cantidades de calostro. Desde el punto de vista nutricional en cambio se continuaron utilizando las fórmulas recomendadas actualmente. Así surgió el *plan calostro* que comentaremos más adelante.

TERCERA PARTE

Significación actual de la infección intrahospitalaria (III)

Existe poca información en nuestro medio sobre este tipo de infecciones en pacientes pediátricos y unidades materno infantiles.

Estudios realizados en hospitales docentes y de alta complejidad de países desarrollados (USA) mostraron una incidencia de I.I.H. de alrededor del 3,2 % del total de los ingresos. Estas cifras aumentan en menores de 2 años al 8 %.⁵² En el Hospital de Niños de Buenos Aires, registros efectuados en diferentes unidades del mismo, demostraron cifras que oscilaron entre 7 y 15 %.

En enero de 1973 se comenzó a aplicar en nuestro Policlínico Materno Infantil R. Sardá un programa de registro y vigilancia epidemiológica de las I.I.H.⁵³ Nuestro hospital en el área dependiente del Departamento de Pediatría tiene 2 tipos de internación. Una que corresponde al denominado Sector abierto ubicado en un piso separado e independiente. En él son internados RN y lactantes referidos de otros hospitales. La mayor parte de ellos ingresan por infección

nes graves y de alta contagiosidad. Las cifras son por demás elocuentes: de los RN derivados el 30 % estaban infectados al ingreso y el 15 % del total ($n = 360$ durante el período de estudio) adquiría I.I.H. En los lactantes la incidencia es aún mayor. De 456 ingresos 85,30 % lo fueron por infección y el 8,99 la adquiría por I.I.H.

La mortalidad es elevada. De los 817 casos consecutivos estudiados fallecieron 72. De los fallecidos 52 fueron RN y 20 lactantes. Entre los primeros la I.I.H. contribuyó la mitad de las muertes por infección (36 casos).

El mayor porcentaje de las infecciones de ingreso e I.I.H. en el sector abierto estuvo dado por enterocolitis por gérmenes enteropatógenos.

El otro tipo de internación (en el que se efectuó el *plan calostro*) se denomina sector cerrado y se describe más adelante. En este sector que corresponde al Servicio de Recién Nacidos de la Maternidad se internan los RN de observación (Obs.); alto riesgo (AR); terapia intensiva (TI) y prematuros (Prem.), resultantes de los 4500 partos anuales de nuestro hospital. En el período del registro el total de ingresos en Obs. y AR. fue de 263.

La incidencia de infección al ingreso fue de 14,82 % y estuvo dada fundamentalmente por ruptura prolongada de membranas (96,9 %). La incidencia de I.I.H. fue baja (1,52 %) como era de esperar (4 casos).

Por el contrario, en los sectores TI y Prem. (208 casos) con una participación de infección al ingreso similar (15,86 %) la incidencia de I.I.H. aumentó a 8,17 % (17 casos de los cuales 5 fallecieron). De los infectados desde el ingreso, en ambos sectores ninguno falleció. Del total de fallecidos en TI y Prem. (24 de 208) el 20,8 % lo fueron por infección que en el 100 % de los casos (los 5 ya mencionados) fue adquirida en el hospital.

La incidencia global de I.I.H. para todo el hospital en el período de estudio (sobre 1286 ingresos) fue de 9,1 % evidentemente superior a la obtenida en centros pediátricos de USA (2,8 a 6,5 %).

Del total de pacientes fallecidos el 57,2 % lo fueron por infección y el 32,05 % corres-

pondió a las adquiridas en el hospital. El último comentario (que se relaciona con el plan calostro) es señalar que del total de las infecciones adquiridas en sectores de RN el 64,6 % fueron enterocolitis asociadas a *E. coli* EP.

NOTA: Debemos hacer notar que para infecciones de ingreso o adquiridas, se han incluido tanto infecciones mayores (enterocolitis, meningitis, neumonía, sepsis) como menores (conjuntivitis, impétigo, abscesos, etc.).

CUARTA PARTE

Plan calostro

INTRODUCCIÓN

Preocupados por la alta incidencia de I.I.H. en nuestro policlínico (sin duda más alta aún en otros centros de nuestro país), *limitados* en su solución de fondo por lo inadecuado de la planta física de los sectores de Internación, por lo insuficiente en número del personal paramédico (enfermeras, técnicos, mucamas, etc.), por la deficiente infraestructura (mantenimiento, esterilización, farmacia, etc.) y por los extenuados presupuestos hospitalarios, decidimos elaborar una hipótesis que se adecuaba a nuestras condiciones actuales y próximas futuras.

Nuestras técnicas de enfermería, aislamiento y esterilización de fórmulas y equipos^{15 16 17} ya estaban en su máxima perfección. Se entiende máxima perfección "alcanzable" porque su cumplimiento es definitivamente deficiente. Nuestras "brechas" son conocidas y no solucionables y se relacionan a la falta de personal de enfermería, insuficiente en su número total, e inexistente prácticamente en el turno noche y feriados.

El uso de antisépticos asociados al lavado de manos, también se había normalizado, nuevamente, hasta la máxima perfección alcanzable.

La separación entre el personal médico y paramédico de los sectores cerrados y abierto era absoluta y el Servicio de RN (Sector cerrado) de nuestro hospital ya había alcanzado el máximo puntaje en la eva-

luación efectuada por la Escuela de Salud Pública de Buenos Aires (1972).

Sin embargo, a pesar de lo anterior, nuestros prematuros continuaban infectándose y la morbimortalidad relacionada era alta.

¿Cómo compatibilizar los conocimientos respecto al efecto protector de la leche humana sobre la enterocolitis en el RN, con la necesidad de alimentar diariamente entre 20 y 30 prematuros (promedio de internación) internados en nuestro sector cerrado? ¿Cómo extraer y conservar los enormes volúmenes de leche de madre requeridos?

¿Cómo lograr la colaboración necesaria durante todos los días, todo el año?

¿Cómo lograr el presupuesto para la compra de los equipos y los sueldos del personal especializado?

Todos estos interrogantes y otros muchos descartaban la posibilidad de administrar leche humana.

Surgió entonces nuestra hipótesis ¿No es el calostro de los primeros 4 días un "concentrado inmunológico" de la leche materna "madura" de las siguientes semanas? Con pequeños volúmenes de calostro, cuya extracción una vez por día de todas las madres internadas (no demanda más de 1 hora a 1 persona) y administrándolo diariamente a los prematuros, podíamos igualarlos a los lactantes con alimentación específica.

El cálculo de asimilación se hizo para la IgAS y fue el siguiente:

Un lactante que se alimenta con 150 ml x kg de leche humana recibe alrededor 150 mg x kg de Ig A secretoria (1 mg x ml aproximadamente).

Este aporte de 150 mg x kg de Ig AS se consigue con alrededor de 5 cm³ x kg x día de "pool" de calostro. Para un RN de alrededor de 2 kg son 10 ml de calostro humano por día.

Para 20 RN pretérmino internados, *todo* nuestro requerimiento diario es de más o menos 200 cm³.

Resumiendo, con la administración diaria de 5 ml x kg x día de "pool" de calostro humano (de los primeros 3 días) pretendemos en nuestros RN prematuros internados: a) seleccionar la flora de colonización, b) promover el desarrollo de lactobacilos, c)

evitar o atenuar las manifestaciones diarreicas de los "infectados" con gérmenes enteropatógenos.

En nuestro conocimiento y de acuerdo a la revisión bibliográfica efectuada, éste sería el primer intento realizado en el mundo.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Policlínico R. Sardá se produjeron 4963 nacimientos en 1972 y 4762 en 1973. La incidencia de RN de menos de 2500 g fue de 7,19 % (357 casos en el primer año de estudio) y de 7,70 % (367 casos) en el segundo año. La mortalidad neonatal fue similar en 1971 y 1972 (20,9 ‰) y descendió (con igual número de RN de menos de 2500 g) en 1973 a 16,8 ‰.

El servicio de RN (cerrado) de la maternidad cuenta con un sector de recepción en sala de partos donde todos los RN son atendidos según normas y técnicas, e historiados por médicos residentes de pediatría. Los RN normales van a "rooming-in" con sus respectivas madres (alrededor del 80 %).

Los RN de término con patología potencial son internados en el sector de observación (alrededor del 10 %). En el sector de alto riesgo se internan los RN no pretérmino y de más de 2500 g que requieran tratamiento (hiperbilirrubinemia, ruptura prolongada de membranas, síndromes de dificultad respiratoria no membrana hialina, etc.). A este sector ingresan diariamente de observación o al ser detectados en "rooming-in". Al sector de TI ingresan aquellos RN que requieran procedimientos especiales (canalizaciones, asistencia respiratoria, etc. o monitores de temperatura, concentración de oxígeno, etc. También al sector de TI ingresan inicialmente los prematuros, hasta que dejan de requerir controles o monitoreos. Pasan entonces al sector de Prem. propiamente dicho.

El equipo médico está constituido por 2 médicos neonatólogos del staff que rotan cada 6 meses y médicos residentes propios del hospital y rotantes de otros hospitales de la capital y provincias. Existe a partir de las 16 hs. una guardia activa de 1 médico del staff y 2 médicos residentes.

El número total de enfermeras, auxiliares y mucamas del servicio es de 17 personas. Teniendo en cuenta los feriados compensatorios la dotación es de 6 personas en el turno mañana, 2 a 3 en la tarde y 2 (a veces una) en la noche (su implicancia ya ha sido comentada más atrás).

El equipamiento comprende 6 incubadoras Isolette (Air Shields) 2 incubadoras de transporte (Air Shields) 3 incubadoras Weiros, oxígeno central 6 equipos de luminoterapia, 2 monitores de apnea (Air Shields), 2 bombas de perfusión Holter, un monitor de 4 canales (electronics for medicine) y un oxímetro (IMI).

La planta física asegura un lavatorio por sector y la atención se efectúa en base a unidades de aislamiento. A cada cuna o incubadora le corresponde una bandeja individual (con lo necesario para la atención del RN) y un camisolín. No existen mesas de examen. Las atenciones o procedimientos se efectúan en las unidades de aislamiento y solo existe una mesa central para la balanza y ropa y un armario sin puertas para el equipamiento de cada sector. La temperatura se mantiene uniforme en 26°C en los sectores Obs., AR. y TI y en 28°C en el sector de Prem.

La esterilización de las fórmulas es terminal y se efectúa una vez por día. Se guadan los biberones (con las tetinas hacia adentro) en heladeras y se administran a temperatura ambiente.

Las técnicas de atención de los RN por enfermería o médicos se encuentra normalizadas y comprenden un lavado de manos previo y posterior a cada atención con jabón de hexaclorofeno con enjuague subsiguiente en cloruro de benzalconio 1:10.000.

Los RN al ingreso a los sectores son bañados según técnicas con hexaclorofeno al 3 %, con especial cuidado del cordón umbilical. Esta rutina, a veces se suspendía por falta de hexaclorofeno en la farmacia del hospital. Para los procedimientos de canalización y extracción de muestras o punciones se utiliza alcohol iodado al 2 % (el alcohol del hospital es de baja graduación y en varios mapeos desarrolló *Klebsiella*).

De acuerdo con el *plan calostro* se administró a todos los RN de menos de 2500 g

a aquellos en los que se anticipa una internación prolongada, desde el nacimiento, en una toma por día, todos los días hasta su alta, 5 ml \times kg de "pool" de calostro humano recién extraído.

Esta extracción se efectuaba una vez por día en las púerperas internadas con sacaleche estériles previa limpieza de la piel y el pezón con hexaclorofeno y cloruro de benzalconio y posterior cuidadoso lavado de los antisépticos utilizados con agua estéril. Obtenido el volumen requerido (dependía del número de RN internados) que era alrededor de 200 ml, se administraba por biberón a SNG (sonda nasogástrica) la dosis correspondiente en la siguiente atención de enfermería.

Independientemente de la administración diaria de calostro humano, los RN recibirán fórmulas concentradas (0,85 calorías por cm³) según normas del Servicio, tendientes a lograr 120-142 calorías por kg entre los 10 y 15 días de vida. Algunos pacientes requirieron técnicas de alimentación parenteral o semiparenteral. En estos RN y en aquellos con síndromes de dificultad respiratoria que contraindicaba la vía enteral, inicialmente no administrábamos calostro humano hasta su recuperación. Actualmente lo hacemos igual desde el 1er. día pero en volúmenes menores y fraccionados, con técnica de gavage.

Los RN de Obs. y AR. cuya media de días de internación es baja no recibían calostro.

En el servicio existe un registro permanente de infección intrahospitalaria y se efectúan según técnica diariamente, mapeos bacteriológicos que permiten conocer la incidencia de portadores de patógenos potenciales en personal y la contaminación de equipos, formularios, etc.

En los RN del *plan calostro*, además de los cultivos indicados según evaluación clínica y diagnósticos presuntivos, se efectuó en forma transversal (en un día todos los RN internados) coprocultivos semanalmente.

Desde la iniciación del *Plan calostro* (1972) no se administraron más antibióticos orales (colistin) ni siquiera en los pacientes con coprocultivos positivos para enteropatógenos. (*E. coli* EP, *Salmonella*, *Shigella*).

Antibióticos parenterales se siguieron utilizar con las indicaciones habituales, entre las cuales no figuran indicaciones profilácticas.

Cualquier episodio de diarrea se investigaba con coprocultivo (seriado si era negativo para enteropatógenos) frotis de materia fecal, pH (por cintilla), clinitest para sustancias reductoras, labstix para glucosa y sangre.

Como en todo RN presuntamente infectado se efectuaban otros cultivos bacteriológicos (hemocultivo, eventualmente punción lumbar y examen y cultivo de líquido cefalorraquídeo) y se evaluaba su medio interno y estado ácido base. El recuento de neutrófilos también se utilizó, al igual que los estudios radiológicos que correspondieran.

Desde la iniciación del *plan calostro* la demostración de pacientes con coprocultivos positivos para enteropatógenos o aun con diarrea (excepcional) no constituía indicación para el cierre del Sector o la derivación del paciente al sector abierto, como se hacía anteriormente al *plan calostro*.

En 40 RN se efectuó un estudio controlado, como doble ciego. Un grupo de ellos recibió calostro y otro no. Se evaluó la flora de colonización incluyendo anaerobios en uno y otro grupo. Los estudios se efectuaban el primero, tercero y séptimo día. Luego cada 7 días. Se excluían los RN Pret. precedidos de ruptura prolongada de membranas y los que recibían antibióticos.

Se efectuaba: examen directo (Gram), azul, de metileno (presencia de leucocitos), coprocultivo en medios habituales y para lactobacilos, serología polivalente *coli* y *Salmonella*, serología fluorescente polivalente de *Salmonella*, flora de fauces total (disbacteriosis).

En el seguimiento clínico del estudio controlado se utilizó un protocolo que comprendía:

a) Estado general: aspecto, estabilidad de la temperatura, curva de peso, vómitos, residuos gástricos.

b) Semiología abdominal: distensión, dolor a la palpación, íleo (clínico y radiológico).

c) Depositiones: número, consistencia, otros caracteres (pH, clinitest labstix).

d) Laboratorio: ácido-base, recuento de neutrófilos, otros parámetros.

e) Otros datos relacionados con la evolución del RN vinculados con el estudio.

RESULTADOS

En la primera parte del *plan calostro* se estudiaron en forma consecutiva 280 RN de menos de 2500 g de peso de nacimiento. Su promedio en días de internación fue de 20 días.

Todos ellos (no hubo grupo control) recibieron 5 ml \times kg \times día de calostro humano ("pool") por vía oral (sonda NG o biberón) desde el primer día de vida.

Solo 3 casos tuvieron manifestaciones mínimas de diarreas, con coprocultivo positivo para *E. coli* EP. Ninguno requirió venoclisis (no presentaron deshidratación). En ninguno se suspendió la alimentación aunque se continuaba con una fórmula sin lactosa (LK de Kasdorf) en concentración normal (al 15 por ciento) ninguno fue medicado por vía oral. Dos de los 3 casos negativizaron el coprocultivo estando internados y el tercero lo hizo durante su seguimiento por consultorio externo.

De los coprocultivos transversales, es decir, efectuados en un solo día, una vez por semana, a la totalidad de los RN internados en TI y Prem. en ese momento surgió la evidencia de una elevadísima incidencia de colonización por *E. coli* EP (sueros polivalentes A o B). El porcentaje de coprocultivos para ese germen en los 280 RN en algún momento de su evolución, fue de 20 por ciento. De los 56 casos, que en algún momento tuvieron coprocultivo (+) para *E. coli* EP, solo 3 tuvieron como ya fue comentado, manifestaciones mínimas de diarrea; de los restantes ninguno presentó signos de enteritis-peritonitis-sepsis. Sus hemocultivos fueron negativos. Un porcentaje importante de ellos (el 60 %) presentaron períodos cortos (2 a 5 días) de peso estacionario. Cuando este hecho se asociaba a acidosis metabólica eran medicados por vía parenteral (nunca oral). En ninguno se suspendió la alimentación aunque también se

continuaba con LK al 15 % si presentaban evidencias de malabsorción de lactosa (clínico positivo). Ninguno requirió hidratación endovenosa y ninguno perdió peso. El 80 % negativizó su coprocultivo para *E. coli* EP durante su internación. Dos casos se reinternaron por diarrea en el sector abierto dentro del mes del alta del sector cerrado.

En los coprocultivos y exámenes directos se observaba la presencia de *Lactobacillus* en cantidad importante (no se efectuaron recuentos de colonias).

Cuando se identificó *E. coli* EP, este germen nunca se constituía en flora única, manteniéndose además el porcentaje habitual de anaerobios.

Durante esta primera etapa del plan calostro no hubo ningún paciente fallecido por infección intrahospitalaria en el servicio de RN.

Obviamente los 56 casos con coprocultivo positivos para *E. coli* EP fueron incluidos en el registro.

Los mapeos bacteriológicos efectuados contemporáneamente, demostraron la negatividad de los cultivos obtenidos de las fórmulas (biberones) y equipos en general. Por el contrario, confirmaban el estado endémico de la infección por *E. coli* EP en todo el hospital, con frecuentes cultivos de manos positivos (del personal médico y paramédico). Entre éstos, la incidencia de portadores es muy elevada, siendo los coprocultivos (de médicos y enfermeras) positivos (para *E. coli* EP) en un 20 a 30 % de los casos estudiados.

Luego de estos 280 casos consecutivos estudiados en forma no controlada, se suspendieron los mapeos y cultivos rutinarios por escasez de medios de cultivo y personal en el Servicio de Bacteriología. Se continuó administrando diariamente calostro humano (de pool) unificándose la dosis de 10 cm³ diarios para cada uno de los prematuros internados.

Los resultados clínicos fueron semejantes, es decir, no se evidenciaron manifestaciones diarreas, a pesar de que los coprocultivos de aquellos pacientes que ocasionalmente presentaban peso estacionario, frecuentemente desarrollaban *E. coli* EP.

Sin embargo una contraprueba (clínica y no controlada, es cierto) ocurrió en el mes de enero de 1973. Por déficit presupuestario, la extracción y administración de calostro fue irregular, pasando varios días seguidos sin que los RN internados lo recibieran 3 RN prematuros que evolucionaban satisfactoriamente, presentaron diarrea franca y coprocultivo positivo para *E. coli* EP. Dos desarrollaron enteritis-peritonitis y fallecieron. La reinstauración del plan calostro controló la epidemia. Es de hacer notar que el número de coprocultivos positivos para *E. coli* EP en el personal médico llegó a ser del 100 % (!) coincidiendo con un ascenso significativo de ingresos por enteritis por *E. coli* EP en los sectores abiertos, como ocurre en los meses de verano.

Nuevamente se iniciaron los mapeos en 1973, los cultivos "transversales" y el registro de infección intrahospitalaria.

Se planteó entonces el estudio controlado, doble ciego. Al llegar a los 40 casos tuvo que suspenderse por las causas habituales en nuestro medio hospitalario (falta de presupuesto para investigar, falta de medios de cultivo, falta de personal técnico).

Los resultados aún preliminares confirman nuestra hipótesis de que el plan calostro, en dosis única y como la utilizada, selecciona la flora intestinal del RN en forma semejante a la de aquellos con alimentación específica continua. También parecen confirmar nuestra hipótesis de que reduce la incidencia de colonización por enteropatógenos, en medios epidemiológicamente desfavorables como el hospitalario. Clínicamente sin duda puede afirmarse que reducen la manifestación diarrea y la complicación enteritis-peritonitis.

Finalmente hace un mes tuvimos una nueva experiencia clínica relevante. En el sector de internación abierta se produjo una epidemia de I.I.H. (por *Salmonella typhimurium*) en un grupo de prematuros que evolucionaba satisfactoriamente. Se infectaron 8 pacientes; todos presentaron diarrea grave y requirieron hidratación endovenosa; 4 de ellos además recibieron alimentación parenteral por peritonitis-sepsis-shock incontrolable y fallecieron.

Al cerrarse el sector abierto y por faltar enfermeras en el sector cerrado se pasaron al turno noche de este último sector, 2 enfermeras del sector abierto, que estaban en contacto durante otros horarios con el grupo infectados por *Salmonella*. Este grosero error pasó inadvertido al staff médico, pero como consecuencia inmediata, en el mapeo con coprocultivos "transversales" efectuados en el servicio cerrado, donde se mantenía el *plan calostro*, 7 casos con la misma *Salmonella* fueron detectados; uno de ellos que se trataba de un RN deprimido grave por asfisia intrauterina, bajo peso para edad gestacional y policitémico, que no había recibido calostro, falleció a los 4 días de vida, de los restantes ninguno fue medicado; 2 presentaron durante 2 a 3 días deposiciones dudosas, solo 1 bajó un 5% de peso, pero no requirió venoclisis. La dosis de calostro se duplicó empíricamente y se administró en dos tomas diarias. Los 6 evolucionaron satisfactoriamente, ninguno presentó signos de enteritis-peritonitis-hepatitis-sepsis. Los 5 negativizaron su coprocultivo.

La evolución diametralmente opuesta de uno y otro grupo creemos que puede aceptarse como estudio controlado, aunque en circunstancias dramáticas.

ESPECULACIÓN

Las indicaciones de alimentación específica actualmente están establecidas o quizás sería más justo decir "reestablecidas", sobre bases nutricionales, inmunológicas, psicológicas, sociológicas y económicas. Solo falta que los gobiernos de los pueblos más vulnerables lo entiendan así, ya que su instrumentación es esencialmente social y política.

Pero de todas maneras siempre tendremos una población de elevado riesgo constituida por los RN prematuros, expuestos a internaciones prolongadas en hospitales empobrecidos e inadecuados. La alimentación específica en ellos es difícil, casi imposible.

Las soluciones futuras implican 3 líneas de investigación:

1) La *internación conjunta* (es decir con las madres) en los Servicios de Neonatología. Esto requerirá un refuerzo de personal especializado para la adaptación de las madres (médicos, sociólogos, enfermeras, etc.) una adecuación de la planta física de los hospitales para su alojamiento y una protección legal y económica de las madres durante su prolongada internación conjunta.

2) La elaboración de *vacunas* orales contra los gérmenes enteropatógenos responsables de la enteritis neonatal, que sean capaces de promover una adecuada inmunidad local y sistémica.

3) La provisión de *inmunidad local "pasiva"* con un "concentrado inmunológico" de la leche de madre. Este concentrado inmunológico sería el calostro humano que iguala la protección naturalmente diseñada para el RN y el lactante. El calostro existe en todas las maternidades. Su extracción es fácil y económica. Lo único que se requiere son cuidadosos estudios, bien controlados y diseñados para confirmar su utilidad, seleccionar su dosis, fraccionamiento y tiempo de administración. Creemos que en la forma por nosotros utilizada es de indiscutible valor administrado desde el nacimiento y sin interrupciones.

Queda para estudio su uso transversal, a dosis mayores en pacientes con enteritis, que no recibían alimentación específica desde el nacimiento. Las 3 líneas de investigación son de indudable interés nacional.

REFERENCIAS

- 1 PARK B. H., HOLMES B. and GOOD R. A.: Metabolic activities in leukocytes of newborn infants. *J. Pediatr.*, 76: 237, 1970.
- 2 HUMBERT J. R., LURTZ M. L. and HATHAWAY W. E.: Increased reduction of nitroblue tetrazolium by neutrophils of newborn infants. *Pediatrics*, 45: 125, 1970.
- 3 KALPAKTSOGLU P. K., PADRATELLIS C. P., SOFATZIS J. A. and METAXAS C. B.: Evaluation of nitroblue tetrazolium test in low birth weight infants. *J. Pediatr.*, 84: 441, 1974.
- 4 FIREMAN P., ZUCHOWSKY D. A. and TAYLOR P. M.: Development of human

- complement systems. *J. Immunol.*, 103: 25, 1969.
- 5 MILLER M. E.: Chemotactic function in the human neonate: Humoral and cellular aspects. *Pediatr. Res.*, 5: 487, 1971.
 - 6 WALKER W. A. and HONG R.: Immunology of the gastrointestinal track. *J. Pediatr.*, 83: 517, 1973.
 - 7 MC CRACKEN G. H. (jr) and EICHENWALD H. F.: Leukocyte function and the development of opsonic and complement activity in the neonate. *Am. J. Dis. Child.*, 121, 1971.
 - 8 ADINOLFI M.: Levels of two components of complement (C_i and C₂) in human fetal and newborn sera. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 12: 306, 1970.
 - 9 ALPER C. A., BOENISH T. and WATSON L.: Genetic polymorphism in human glycine-rich-beta glycoprotein. *J. Exp. Med.*, 135: 68, 1972.
 - 10 ANIBENDER E., ZEPP H. D., and HODES H. L.: Neonatal deficiency in endotoxin inactivation. *Pediatric Research*, 385: 125, Abst., 1972.
 - 11 FUBARA E. S. and FRETER R.: Source and protective function of coproantibodies in intestinal disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 25: 1357, 1972.
 - 12 KUMATE J.: Tranferencia placentaria de inmunoglobulinas con determinantes Kappa y Lambda. *Acta Paediat. Latinoameric.*, 1: 29, 1969.
 - 13 OGRA P. L. and KARZON D. T.: The role of immunoglobulins in the mechanism of mucosal immunity to virus infection. *Pediatr. Clin. North. Amer.*, 17: 385, 1970.
 - 14 GIRARD J. P. and KALERMATTEN A.: Antibody activity in human duodenal fluid. *Europ. J. Clin. Invest.*, 1: 188, 1970.
 - 15 CROSS W. R. and NAKAMURA M.: Analysis of the virulence of *Shigella flexneri* by experimental infection of the rabbit eye. *J. Infect. Diseases*, 122: 394, 1970.
 - 16 FOMAN M. L. and STIETM E. R.: Impaired opsonic activity but normal phagocytosis in low birth weight infants. *N. Engl. J. Med.*, 281: 926, 1969.
 - 17 DUPONT H. L., HORNICK R. B., SNYDER M. J., DAWKINS A. T., HEINER G. G. and WOODYARD T. E.: Studies of immunity in typhoid fever protection induced by killed oral antigens or by primary infection. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 44: 667, 1971.
 - 18 CVJETANOVIC B., MEL D. M. and FELSOLFELD O.: Study of live typhoid vaccine in chimpanzees. *Bull Wld. Hlth. Org.*, 42: 499, 1970.
 - 19 ADINOLFI M., GLYNN A. A., LINDSAY M. and MILNE C. M.: Serologic properties of G A antibodies to *E. coli* present in human colostrum. *Immunology*, 10: 517, 1966.
 - 20 BRIDGES R. A., CONDIE R. M. ZAK S. J. and GOOD R. A.: The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period. *J. Lab. Clin. Med.*, 53: 331, 1959.
 - 21 RULE A. H., LAWRENCE D., HAGER H. J., HYSLOP N. (Jr) and SHWACHMAN H.: Ig A presence in meconium obtained from patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 48: 601, 1971.
 - 22 KENNY J. F., BOESMAN M. I. and MICHAELS R.: Bacterial and viral coproantibodies in breast fed infants. *Pediatrics*, 39: 202, 1967.
 - 23 CHESSIN L. N., GLADE P. R., ASOFSKY R., BAKER P. D., REISFELD R. and TERRY W.: Studies on human peripheral blood lymphocytes in vivo. V Biosynthesis of immunoglobulins. *J. Immunol.*, 101: 458, 1968.
 - 24 MOHR J. A., LEU R. and MABRY W.: Colostral leucocytes. *Jour. of Surg. Oncology*, 2: 163, 1970.
 - 25 MURILLO G. J., GOLDMAN A. S.: The cells of human colostrum. II Synthesis of Ig A and Bc. *Pediatric Research*, 4: 71, 1970.
 - 26 BLAUT A. G.: A revue of secretory immune mechanisms. *Am. M. J. Clin. Nutr.*, 25: 1334, 1972.
 - 27 BULLEN J. J., ROGERS H. J., LEIGH L.: Iron binding proteins in milk and resistance to *E. coli* infection in infants. *British Med. Jour.*, 1: 69, 1972.
 - 28 KIRKPATRICK C. H., GREEN I., RICH R. R. and SHADE A. L.: Inhibition of growth of *Candida albicans* by iron unsaturated lactoferrin relation to host defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis. *Jour. Infect. Dis.*, 124: 539, 1971.
 - 29 GYORGY P., DHANAMITTA S. and STEERS E.: Protective effects of human milk in experimental *Staphylococcus* infection. *Science*, 137: 338, 1962.
 - 30 ANDRE A., PEETOOM F. and RONDMAN K. W.: Mise en evidence dans le lait de mère, d'un facteur influençant le complexe intermédiaire de C dans la réaction d'immunohémolyse. *Vox Sang.*, 8: 99, 1964.
 - 31 HANSON L. A. and JOHANSSON B. G.: *Immunological studies of milk in milk proteins, chemistry and molecular biology*. Vol. I. Ed. by McKenzie Academic Press. New York, 1970.
 - 32 CHANDAN R. C., SHAHANI K. M. and HOLLY R. G.: Lysozyme content of human milk. *Nature*, 204: 76, 1964.
 - 33 MILLER T. E.: Killing and lysis of gram negative bacteria through the synergistic effect of hydrogen peroxide, ascorbic acid and lysozyme. *J. Bacteriol.*, 98: 949, 1969.

- 34 STEELE W. F. and MORRISON M.: Antistreptococcal activity of lactoperoxidase. *J. Bacteriol.*, 97: 635, 1969.
- 35 FORMAL S. D., ABRAMS G. D., SHNEIDER H. and SPRINZ H.: Experimental Shigella Infections VI Role of the small intestine in an experimental infection in Guinea pigs. *J. Bacteriol.*, 85: 119, 1963.
- 36 ABRAMS G. D. and BISHOP J. E.: Effect of the normal microbial flora on the resistance of the small intestine to infection. *Jour. of Bact.*, 92: 1604, 1966.
- 37 BULLEN C. L., and WILLIS A. T.: Resistance of the breast fed infant to gastroenteritis. *British Med. Jour.*, 3: 338, 1971.
- 38 GYORGY P.: The uniqueness of human milk biochemical aspects. *Amer. Jour. Cl. Nutrition.*, 24: 970, 1971.
- 39 MICHAEL J. G., RINGENBACK R. and HOTTENSTEIN S.: The antimicrobial activity of human colostrum antibody in the newborn. *Jour. of Infect. Dis.*, 124: 445, 1971.
- 40 WINBERG J. and WESSNER G.: Does breast milk protect against septicemia in the newborn? *Lancet*, 1: 1091, 1971.
- 41 MATA L. J. and URRUTIA J. J.: *Intestinal colonization of breast fed children o rural area of low socioeconomic level.*
- 42 MATA L. J., URRUTIA J. J., GARCIA B., FERNANDEZ R. and BEHAR M.: Shigella infection in breast fed Guatemalan indian neonates. *Amer. Jour. Dis. Child.*, 117: 142, 1969.
- 43 WHITFIELD C. and HUMPHRIES J. M.: Meningitis and septicemia due to Shigellas in a newborn infant. *J. Pediat.*, 70: 805, 1967.
- 44 TASSOVATZ B. and KOTSICH A.: Le lait de femme et son action de protection contre les infection intestinales chez le nouveau-né. *Annales de Pédiatrie*, 8: 285, 1961.
- 45 LARGUIA A. y col.: *Orientación diagnóstica y de Tratamiento en el Recién nacido.* Ed. Macchi 2da. Edición, 1972.
- 46 LARGUIA A. y col.: *Procedimientos Neonatológicos.* Editorial Ergon., 1974.
- 47 LARGUIA A. M.: *Manual Neonatológico.* Ed. Hemisur, 1974.
- 48 COCCHI P., MARI S. and BECATTINI A.: NBT tests in premature infants. *Lancet*, 2 1426, 1969.
- 49 KAUR, J., BURROWS W. and FURLONG M. D.: Immunity to Cholera, Antibody response in the lower ileum of the rabbit. *J. Infect. Dis.*, 124: 359, 1971.
- 50 MEL D. M., ARSIE B. L., NIKOLIE B. D. and RADOVANIE M. L.: Studies on vaccination against bacillary dysentery. IV Oral Immunization with live monotypic and combined vaccines. *Bull. Wild. Hith. Org.*, 39: 375, 1968.
- 51 GIBBONS R J. and VAN HOUTE J.: Selective bacterial adherence to oral epithelial surface and its role as an ecologic determinant. *Infect and Immunity.*, 3: 567, 1971.
- 52 EICHOFF J. C., BRACHMAN P. J., BENNET J. V. and BROWN J. T.: Surveillance of Nosocomial Infections in Community Hospitals. *J. Inf. Dis.*, 120: 305, 1969.
- 53 URMAN E. J., QUIROGA A., VEDOYA H., STAMBOULIAN D.: Registro de Infecciones del Servicio de Pediatría del Hosp. Materno Infantil R. Sardá con especial referencia a las infecciones nosocomiales. *Arch. Argentinos de Pediatría.*, 72: 64, 1974.
- 54 SOUTH M. A.: Enteropathogenic E. coli disease; new developments and perspectives. *J. Pediat.*, 79: 1, 1971.
- 55 HENTGES D. J.: Influence of pH on the inhibitory activity of formic acid and acetic acid Shigella. *J. J. Bacteriol.*, 93: 2029, 1967.
- 56 HAWORTH J. C. and DILLING L.: Concentration of Ig A globuline in serum, saliva and nasopharyngeal secretion of infants and children. *J. Lab. Clin. Med.*, 67: 922, 1966.
- 57 FRETER R.: Locally produced and serum derived antibodies in "local immunity". *N. England J. Med.*, 285: 1375, 1971.
- 58 FRETER R.: Detection of coproantibody and its formation after parenteral and oral immunization of human volunteers. *J. Infect. Dis.*, 111: 37, 1962.
- 59 TOMASI T. B. (Jr). Secretory immunoglobulins. *N. England. J. Med.*, 287: 500, 1972.
- 60 EDDIE D. S., SCHNEKIND M. L. and ROBBINS, J. B.: The isolation and biological activities of purified secretory Ig A and Ig anti Salmonella typhimurium "0" antibodies from rabbit intestinal fluid and colostrum. *J. Immunol.*, 106: 181, 1971.
- 61 CRABBE P. A., NASH D. R., BAZIN H. et al: Antibodies of the Ig A type in intestinal plasma cells of germ free mice after oral or parenteral immunization with ferritin. *J. Exp. Med.*, 130. 723, 1969.
- 62 DIXON J. M. S.: The fate of bacteria in the small intestine. *J. Pathol. Bacteriol.*, 79: 131, 1960.

Ingestas recomendadas de nutrientes para prematuros en crecimiento

ALEJANDRO M. O'DONNELL

EKHARD E. ZIEGLER

SAMUEL J. FOMON

En la actualidad, recién nacidos prematuros pequeños sobreviven en creciente número en relación a lo que acontecía en el pasado. Este aumento en la supervivencia es atribuible a importantes progresos en nuestra comprensión de la fisiología perinatal, a la disponibilidad de personal bien entrenado, y a la existencia de equipamiento altamente sofisticado destinado a su atención. Ya no es raro que prematuros de menos de 1.000 g de peso de nacimiento sobrevivan.

Numerosos problemas existen en el manejo nutricional de recién nacidos prematuros gravemente enfermos, particularmente durante los primeros días de vida. Otra serie de problemas diferentes surgen en el enfoque nutricional de prematuros pequeños que sobreviven los primeros días y que subsecuentemente crecen a un ritmo relativamente rápido. En un prematuro que pese 1.000 g y que aumente a razón de 20 g por día, un alto porcentaje de los requerimientos de proteína y minerales mayores es necesario para el incremento en el contenido corporal de estos nutrientes; por esta razón, una mayor ingesta de estos nutrientes en relación a la ingesta

calórica es necesaria. La leche humana, y la mayoría de las fórmulas lácteas infantiles corrientemente empleadas, son perfectamente adecuadas para la alimentación del recién nacido de término y lactantes, pero resultan nutricionalmente inadecuadas para el prematuro más pequeño.

La discusión que sigue tratará de los requerimientos nutricionales e ingestas recomendadas de energía, agua y otros nutrientes para prematuros en período de crecimiento. El importante tema de los requerimientos durante el período neonatal inmediato, previo a la etapa de rápido crecimiento, o durante episodios de dificultad respiratoria u otras enfermedades serias, no será considerado. Se tiene la esperanza de que las siguientes ingestas recomendadas para prematuros en crecimiento contribuyan a mejorar su manejo nutricional y que ayuden a desarrollar fórmulas satisfactorias para su alimentación.

Fundamentos para el cálculo de requerimientos nutricionales

Es evidente que una adecuada actitud nutricional ante el prematuro pequeño en rápido crecimiento debe contemplar la provi-

Dirección para pedido de apartados: Alejandro M. O'Donnell, M. O., Luca 2151, Buenos Aires, Argentina.

sión de suficiente energía y de todos los nutrientes esenciales para satisfacer sus necesidades de crecimiento y de preservación de salud. Es importante, por lo tanto, intentar determinar valores razonables de requerimientos nutricionales.

Una aproximación verdaderamente satisfactoria para la determinación de requerimientos nutricionales debería estar basada en bien controladas investigaciones clínicas.

Las dificultades para la realización de tales experiencias son fácilmente comprensibles: grupos comparables de prematuros, de similares edades gestacionales y pesos de nacimiento, son difíciles de lograr en cualquier institución, o aún en varias instituciones que acuerden realizar estudios colaborativos. Otro inconveniente importante es que razones de seguridad para los niños en el estudio suelen requerir individualizaciones en el manejo, resultando en serias interferencias en el cumplimiento del diseño original del estudio.

El enfoque empleado en la presente discusión será fundamentalmente teórico pues aún no se dispone de adecuada información proveniente de investigaciones clínicas en prematuros pequeños, sobre las que basar estimaciones razonables de requerimientos de la mayoría de los nutrientes. Las estimaciones teóricas de requerimientos a presentarse a continuación, deberán considerarse como provisionales hasta que puedan ser reemplazadas por datos basados en investigaciones clínicas bien controladas.

Para la discusión, los requerimientos de energía y de nutrientes específicos han sido divididos en dos amplios grupos. El primero incluye los requerimientos que corresponden al incremento en el contenido corporal del nutriente en cuestión, o en el caso de energía, al costo calórico de la síntesis de nuevo tejido. Por razones de conveniencia nos referiremos a éstos como requerimientos de crecimiento.

El segundo grupo incluye aquellos requerimientos relacionados con todas las otras necesidades del prematuro en crecimiento. Este grupo, denominado como necesidades de mantenimiento* concierne, en el caso de energía, al gasto necesario para satisfacer los requerimientos basales, actividad y oca-

sionales agresiones por frío. En el caso de nutrientes en particular, las pérdidas urinarias obligatorias, cutáneas o por cualquier otra vía, constituyen los requerimientos de mantenimiento.

En ambos grupos la estimación del requerimiento toma en cuenta el grado de absorción intestinal (de energía o de cada nutriente en particular).

Requerimientos de crecimiento

PREMISAS BÁSICAS

Ciertas premisas son necesarias para el cálculo de los requerimientos nutricionales de niños prematuros. De ellas, las siguientes merecen particular consideración: 1) Es conveniente para el prematuro crecer —en términos simplistas, aumentar de peso— a un ritmo similar al del feto normal de peso o edad gestacional equivalente. 2) La composición química de la ganancia en peso del prematuro es similar a la de un feto normal (para este fin hemos propuesto un "feto de referencia"), y 3) El costo energético de la síntesis de tejido en niños prematuros es similar al de animales jóvenes en crecimiento.

Cada una de estas premisas fundamentales necesita de una breve discusión.

Ganancia en peso: Algunos prematuros pequeños, si reciben ingestas calóricas lo suficientemente elevadas, pueden lograr aumentos de peso cercanos a los de recién nacidos de término durante su máximo crecimiento postnatal. Sin embargo, aumentos de peso mayores que los del feto normal de similar edad gestacional o peso corporal pueden no ser deseables. Es evidente que a mayor velocidad de crecimiento, mayor será el requerimiento de proteína, de minerales y de otros nutrientes. Como se discutirá más adelante, es extremadamente difícil proporcionar aportes adecuados a prematuros pequeños que crecen a velocidades comparables a la del feto normal, y no pareciera ser demasiado sensato exagerar tal dificultad.

* En realidad, el término correcto sería "requerimientos de no-crecimiento" (non-growth requirement). Al no existir una traducción adecuada hemos optado por el término de "mantenimiento", a pesar de no tener exactamente el mismo significado.

Por otro lado, prematuros que aumentan de peso a un ritmo mucho menor que el feto normal, están expuestos a los riesgos de indebidamente prolongadas hospitalizaciones, y pueden experimentar retrasos en el desarrollo de diversos órganos (ej.: el cerebro), posiblemente con consecuencias adversas definitivas.

En ausencia de un modelo más satisfactorio, parecería razonable intentar para el prematuro ritmos de crecimiento que igualen, pero que no excedan al del feto normal de similar peso o edad gestacional. Como aproximación al aumento promedio del feto normal hemos construido (Ziegler y col., por publicarse) una curva de crecimiento intrauterino derivada de los valores correspondientes a los percentilos 50 para ambos sexos de tablas de crecimiento intrauterino confeccionadas en distintos lugares (Lubchenco y col., 1963; Babson y col., 1970; Freeman y col., 1970; Bjerkedal y col., 1973).

Composición de la ganancia en peso: Aún no se puede aseverar si es posible y deseable que la composición química del aumento de la masa corporal del prematuro sea similar a la del feto normal. No obstante, en ausencia de información que sostenga lo contrario, hemos asumido que la composición química del prematuro en crecimiento, con adecuado manejo nutricional, se asemeja a la del feto normal de igual tamaño.

Costo energético de la síntesis de nuevo tejido: Por analogía con las observaciones de Kielonowski (1969) en cerdos jóvenes en crecimiento, hemos considerado que 7,5 kcal se requieren para la síntesis de 1 g de proteína, y que 11,6 kcal son necesarias para la síntesis de 1 g de lípidos. Estos valores exceden el calor de combustión de proteínas y lípidos al incluir "trabajo de crecimiento": energía mecánica y osmótica requerida para la división celular, y energía necesaria para la síntesis de componentes químicos de la célula, tales como ácidos nucleicos, polisacáridos, ATP, etc.

COMPOSICIÓN CORPORAL DEL FETO DE REFERENCIA

Tal como ya se mencionara, el requerimiento de un nutriente con fines de crecimiento consiste en la cantidad de éste que

debe ser consumido para permitir la síntesis de nuevo tejido, y por lo tanto, su grado de absorción debe ser tenido en cuenta. Por ejemplo, si el incremento cotidiano en el contenido corporal de calcio es 177 mg/día, y si 40 % del calcio de la dieta es absorbido, el requerimiento de calcio para crecimiento será 422 mg/día.

Sobre la base de la previamente mencionada premisa de que el feto normal es un modelo satisfactorio para el crecimiento del prematuro (inclusive para el crecimiento químico), hemos desarrollado un feto de referencia. El incremento diario de los diversos componentes corporales del feto de referencia ha sido empleado en nuestros cálculos de requerimientos de crecimiento.

Para la composición del feto de referencia fueron utilizadas publicaciones de análisis químicos de cuerpos de mortinatos humanos y de prematuros fallecidos al poco tiempo de nacer (Camerer, 1902; Iob y Swanson, 1934; Fee y Weil, 1963; Widdowson y Dickerson, 1964). Los procedimientos y cálculos empleados son descriptos en detalle en otra publicación (Ziegler y col., por publicarse).

Para los fines de la presente discusión, el peso corporal más que la edad gestacional será empleado como parámetro indicador del desarrollo fetal. El peso corporal es un parámetro de medición más fácilmente disponible y más comúnmente empleado en la práctica cotidiana que la edad gestacional. Debe mencionarse también que el empleo del peso corporal para clasificar a los niños prematuros tiene la ventaja adicional de que las estimaciones de requerimientos nutricionales serán aplicables a niños de pesos similares, sin tener en cuenta su edad, resultando así que los requerimientos de prematuros de 1.500 g serán similares para un niño de una semana de nacido que para otro de 6 semanas de vida, pero nacido con 800 g.

Es probable que recién nacidos pequeños para su edad gestacional difieran en su composición corporal (menor cantidad de lípidos por unidad de peso, y posiblemente menor cantidad de agua por unidad de masa magra) en relación a niños de peso adecuado para su edad gestacional. Las diferencias fisiológicas en el período neonatal inmediato son bien conocidas (Usher y McLean, 1974)

pero al carecer de información adecuada respecto a la composición corporal en las semanas o meses de vida siguientes al nacimiento, proponemos por ahora ignorar cualquier diferencia eventualmente existente entre niños de similar tamaño pero diferente edad gestacional.

Estimaciones de la composición corporal del feto de referencia a diversos pesos corporales arbitrariamente seleccionados entre 750 y 3.000 g se muestran en el cuadro I. Hemos seleccionado 3.000 g con preferencia a los 2.500 g como límite superior para demostrar cambios en la composición corporal

en un período más prolongado del desarrollo fetal. Esta elección sirve además al propósito de demostrar que la composición corporal y los requerimientos en, y por encima de los 2.500 g se asemejan a los del recién nacido de término.

De los valores en el cuadro I, la composición de la ganancia de peso puede ser calculada, y los resultados se muestran en la figura 1. Es obvio que la proporción de la ganancia de peso representada por los lípidos aumenta continuamente con el aumento de peso corporal. Las proteínas contribuyen con un porcentaje relativamente constante,

CUADRO I

Composición corporal del feto de referencia

| Peso corporal (g) | Contenido cada 100 g | | | | | | | |
|-------------------|----------------------|---------------|-------------|----------|---------|----------|------|---------|
| | Agua (g) | Proteínas (g) | Lípidos (g) | Na (mEq) | K (mEq) | Ca (mEq) | P Mg | Mg (mg) |
| 750 | 87,7 | 7,9 | 1,6 | 9,0 | 4,2 | 583 | 355 | 17,3 |
| 1.000 | 85,6 | 9,0 | 2,3 | 8,7 | 4,0 | 574 | 357 | 17,1 |
| 1.250 | 84,0 | 9,7 | 3,1 | 8,6 | 3,9 | 581 | 364 | 17,2 |
| 1.500 | 82,6 | 10,2 | 3,9 | 8,4 | 3,8 | 595 | 373 | 17,6 |
| 1.750 | 81,3 | 10,5 | 4,9 | 8,2 | 3,8 | 613 | 382 | 18,0 |
| 2.000 | 80,1 | 10,8 | 5,8 | 8,1 | 3,8 | 633 | 392 | 18,5 |
| 2.250 | 79,0 | 11,0 | 6,8 | 7,9 | 3,9 | 652 | 401 | 19,0 |
| 2.500 | 77,8 | 11,1 | 7,9 | 7,8 | 3,9 | 672 | 409 | 19,4 |
| 2.750 | 76,7 | 11,2 | 8,9 | 7,6 | 3,9 | 690 | 417 | 19,9 |
| 3.000 | 75,5 | 11,3 | 10,0 | 7,5 | 3,9 | 708 | 425 | 20,3 |

CUADRO II

Incremento diario en constituyentes corporales del feto de referencia

| Intervalos de peso corporal (g) | Incremento diario estimado | | | | | | | | | Costo calórico diario (kcal) |
|---------------------------------|----------------------------|----------|---------------|-------------|----------|---------|---------|--------|---------|------------------------------|
| | Peso corporal (g) | Agua (g) | Proteínas (g) | Lípidos (g) | Na (mEq) | K (mEq) | Ca (mg) | P (mg) | Mg (mg) | |
| 750-1.000 | 10,9 | 8,6 | 1,34 | 0,49 | 0,9 | 0,3 | 59 | 40 | 1,8 | 16 |
| 1.000-1.250 | 20,8 | 16,2 | 2,59 | 1,31 | 1,6 | 0,7 | 127 | 82 | 3,7 | 35 |
| 1.250-1.500 | 26,6 | 20,1 | 3,33 | 2,19 | 2,0 | 1,0 | 177 | 111 | 5,1 | 50 |
| 1.500-1.750 | 29,4 | 21,7 | 3,69 | 3,04 | 2,1 | 1,1 | 212 | 129 | 6,0 | 63 |
| 1.750-2.000 | 33,9 | 22,1 | 3,88 | 3,86 | 2,1 | 1,2 | 237 | 141 | 6,7 | 74 |
| 2.000-2.250 | 31,2 | 21,7 | 3,92 | 4,63 | 2,1 | 1,3 | 253 | 148 | 7,1 | 83 |
| 2.250-2.500 | 31,2 | 21,1 | 3,89 | 5,37 | 2,0 | 1,3 | 264 | 152 | 7,4 | 91 |
| 2.500-2.750 | 29,4 | 19,2 | 3,63 | 5,79 | 1,8 | 1,3 | 257 | 146 | 7,1 | 94 |
| 2.750-3.000 | 26,3 | 16,6 | 3,21 | 5,85 | 1,5 | 1,1 | 237 | 133 | 6,5 | 92 |

aparentemente como resultado de dos tendencias opuestas: por un lado una disminución en el porcentaje del aumento de peso total contribuido por la masa corporal libre de grasa, y por el otro lado por un aumento en el contenido proteico de la masa magra.

Los aumentos diarios de peso del feto de referencia fueron obtenidos de la curva de crecimiento fetal construida como antes se mencionara; se muestran, juntamente con los incrementos diarios de agua, proteína, lípidos y diversos minerales en el cuadro II. En el mismo cuadro se hace constar el costo calórico de la ganancia de peso calculada

de la forma previamente indicada (ver: Costo energético de la síntesis de nuevo tejido).

CÁLCULO DE LOS REQUERIMIENTOS DE CRECIMIENTO

Empleando las estimaciones de los incrementos diarios mostradas en el cuadro II, y asignando un valor porcentual al grado de absorción de cada nutriente para cada edad (o peso fetal), hemos calculado los requerimientos de crecimiento (cuadro III). Los valores asignados al grado de absorción de

FIGURA 1

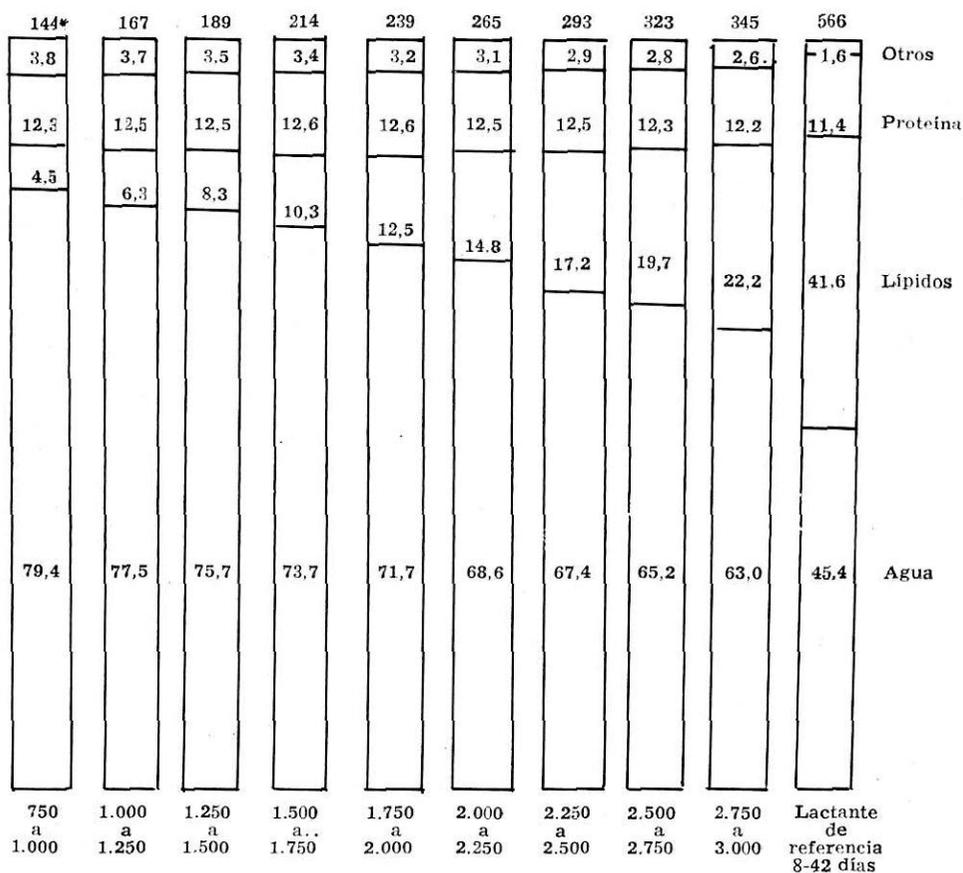


FIG. 1: Composición del aumento de peso del feto de referencia (g/100 g de aumento). Los diferentes intervalos de peso (ej.: 750-1.000 g) se indican debajo de cada columna. Con fines de comparación, la composición del aumento del lactante varón de referencia (Fomon, 1974) se muestra en la última columna.

cada nutriente se basan en la premisa de que la fórmula diseñada para alimentar a prematuros pequeños será de elevada digestibilidad, equivalente en este respecto, a la leche de madre.

El requerimiento de cloro no ha sido incluido en el cuadro III por ser muy escasos los datos disponibles sobre el contenido en cloro del cuerpo fetal.

Debe aclararse que, como el crecimiento del feto se hace más lento al fin del emba-

razo como consecuencia de limitaciones externas (incapacidad funcional de la placenta), es probable que para prematuros de más de 2.500 g la premisa de que el crecimiento del prematuro debiera ser similar al del feto pudiera no ser totalmente válida. Existe por lo tanto la posibilidad de que nuestras estimaciones de los requerimientos para niños de ese peso sean algo bajas, por lo que deberían ser aplicadas teniendo en cuenta esta posible limitación.

CUADRO III
Requerimientos estimados diarios en prematuros*

| | Intervalos de peso corporal (g) | | | | | | | | |
|----------------------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 750-1000 | 1000-1250 | 1250-1500 | 1500-1750 | 1750-2000 | 2000-2250 | 2250-2500 | 2500-2750 | 2750-3000 |
| Energía | | | | | | | | | |
| Crecimiento (kcal) | 21 | 46 | 68 | 79 | 93 | 104 | 114 | 111 | 108 |
| Mantenimiento (kcal) | 71 | 94 | 117 | 133 | 156 | 180 | 204 | 215 | 239 |
| Total (kcal/kg) ** | 105 | 124 | 127 | 130 | 133 | 133 | 134 | 124 | 121 |
| Proteína | | | | | | | | | |
| Crecimiento (g) | 1,78 | 3,45 | 4,44 | 4,79 | 4,85 | 4,90 | 4,68 | 4,27 | 3,77 |
| Mantenimiento (g) | 0,87 | 1,12 | 1,37 | 1,62 | 1,87 | 2,12 | 2,37 | 2,62 | 2,87 |
| Total (g/kg) ** | 3,02 | 4,06 | 4,22 | 3,94 | 3,58 | 3,30 | 2,96 | 2,62 | 2,30 |
| Sodio | | | | | | | | | |
| Crecimiento (g) | 0,95 | 1,68 | 2,10 | 2,21 | 2,21 | 2,21 | 2,10 | 1,89 | 1,57 |
| Mantenimiento (g) | 0,18 | 0,23 | 0,28 | 0,34 | 0,39 | 0,44 | 0,49 | 0,55 | 0,60 |
| Total (mEq/kg) | 1,29 | 1,69 | 1,73 | 1,56 | 1,38 | 1,24 | 1,09 | 0,92 | 0,75 |
| Potasio | | | | | | | | | |
| Crecimiento (g) | 0,31 | 0,73 | 1,05 | 1,15 | 1,26 | 1,36 | 1,36 | 1,36 | 1,15 |
| Mantenimiento (g) | 0,20 | 0,26 | 0,32 | 0,38 | 0,43 | 0,49 | 0,55 | 0,61 | 0,66 |
| Total (mEq/kg) | 0,58 | 0,88 | 0,99 | 0,94 | 0,90 | 0,87 | 0,80 | 0,75 | 0,63 |
| Calcio | | | | | | | | | |
| Crecimiento (g) | 148 | 317 | 442 | 530 | 592 | 632 | 660 | 627 | 592 |
| Mantenimiento (g) | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Total (mg/kg) | 169 | 282 | 321 | 326 | 316 | 300 | 278 | 239 | 206 |
| Fósforo | | | | | | | | | |
| Crecimiento (g) | 49 | 110 | 148 | 172 | 188 | 197 | 202 | 194 | 177 |
| Mantenimiento (g) | 12 | 27 | 37 | 43 | 47 | 49 | 50 | 49 | 44 |
| Total (mg/kg) | 70 | 121 | 135 | 132 | 125 | 116 | 106 | 93 | 77 |
| Magnesio | | | | | | | | | |
| Crecimiento (g) | 9,0 | 18,5 | 25,5 | 30,0 | 33,5 | 35,5 | 37,0 | 35,5 | 32,5 |
| Mantenimiento (g) | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Total (mg/kg) | 10,3 | 16,4 | 18,6 | 18,5 | 17,8 | 16,7 | 15,6 | 13,5 | 11,3 |

* Calculado estimando el grado de absorción intestinal de acuerdo con los siguientes valores: energía: 75 % para prematuros de 750-1.500 g; 80 % para 1.500-2.500 g, y 85 % para los de peso mayor a 2.500 g. Proteína: 75 % de absorción para el grupo entre 750 y 1.250 g; 77 % para 1.250-1.500 g; 80 % entre 1.500 y 2.250 g; 83 % entre 2.250 y 2.500 g y 85 % entre 2.500 y 3.000 g. Sodio y potasio, 95 % de absorción para todos los grupos. Calcio: 40 %; fósforo: 80 %, y magnesio: 20 %.

** Basado en la media aritmética del peso corporal para cada intervalo de peso.

Requerimientos de mantenimiento

Como antes se dijera, la porción del requerimiento total no incluido en el incremento de la masa tisular (incluyendo las necesarias correcciones por malabsorción) se denomina requerimiento de mantenimiento (cuadro III). La fundamentación fisiológica para estimar los requerimientos de mantenimiento difiere de componente a componente. Por ejemplo, el gasto calórico por actividad muscular es fácilmente distinguible del gasto para crecimiento; la conversión de la proteína de la dieta a la forma en que debe ser depositada en el nuevo tejido ocurre con alguna ineficiencia, y la proteína adicional requerida por esta ineficiente transformación es considerada como parte del requerimiento proteico de mantenimiento, las pérdidas obligatorias urinarias y las pérdidas cutáneas aumentan sensiblemente los requerimientos de diversos minerales.

ENERGÍA

El gasto de energía con fines de mantenimiento parece aumentar con el aumento de la edad postnatal, y está relacionado además, con el grado de actividad física y la temperatura ambiente. Como estimaciones del gasto calórico en condiciones de reposo hemos adoptado las cifras de Sinclair (1970), las que indican que durante los primeros 10 días de vida el consumo calórico con tal fin va desde 34 kcal/kg/día para prematuros entre 750-1.000 g y 47 kcal/kg/día para aquellos que pesan entre 2.750 y 3.000 g. Estos valores son similares a los comunicados por Scopes y Ahmed (1966), pero ligeramente menores que los de Hey (1966), y los de Krauss y Auld (1969).

Tal como fuera sugerido por Sinclair y col. (1970) y aproximadamente de acuerdo con los valores publicados por Gordon y col. (1940), y por Mestyan y col. (1968), el gasto calórico por actividad física fue valorado en 10 kcal/kg/día en niños de menos de 1.500 g, y en 15 kcal/kg/día en los de más peso. De la misma manera, el gasto calórico por ocasionales enfriamientos se estimó en 15 kcal/kg/día en niños de menos de 1.500 g, y en 10 kcal/kg/día en los de 1.500-3.000 gramos.

PROTEÍNAS

En lactantes normales durante los primeros 112 días de vida el requerimiento proteico de mantenimiento ha sido calculado en 0,95 g/kg/día (Fomon y col., 1973). Esta cifra se basa en observaciones clínicas, y por lo tanto, para el lactante normal no necesita de correcciones por malabsorción. Como el porcentaje de absorción de nitrógeno en los prematuros es algo menor que en el recién nacido de término (Zoula y col., 1966; Senterre y Lambrechts, 1972), la cifra anterior se ha redondeado algo arbitrariamente en 1 g/kg/día.

SODIO, POTASIO Y CLORO

Por analogía con el lactante normal durante los primeros 4 meses de vida (Ziegler y Fomon, 1974), hemos considerado que los requerimientos de mantenimiento (incluyendo una mínima corrección por malabsorción) son de 0,2 mEq/kg/día para sodio y cloro, y 0,22 mEq/kg/día para potasio.

CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

Los requerimientos de mantenimiento de calcio y magnesio son demasiado pequeños en relación a los requerimientos de crecimiento y han sido por lo tanto, ignorados. El requerimiento de mantenimiento de fósforo consiste fundamentalmente en pérdidas urinarias obligatorias, que se evaluaron en un 20 % de la ingesta.

Ingestas recomendadas

Para individuos de cualquier edad, la ingesta recomendada de un nutriente debe ser fijada de tal manera que se asegure una adecuada nutrición y que se eviten al mismo tiempo las consecuencias adversas de ingestas excesivas, debiéndose además tener en cuenta dificultades prácticas para alcanzar determinadas ingestas de determinados nutrientes. Las consecuencias de ingestas excesivas de ciertos componentes de la dieta, y las dificultades prácticas para proveer algunos nutrientes son de mayor trascendencia

en el prematuro pequeño que en sujetos de mayor tamaño y edad. Por estas razones, la relación entre requerimientos e ingestas recomendadas para un nutriente en particular pueden ser diferentes en el prematuro pequeño que en el lactante de término.

Los aportes recomendados de energía, de agua y de diversos nutrientes se muestran en el cuadro IV.

ENERGÍA

Como en el caso de los lactantes y niños mayores, la ingesta recomendada de calo-

rias para prematuros se considera similar al requerimiento. Al existir una relativamente amplia variación individual en los requerimientos calóricos, la ingesta recomendada debe ser considerada como una estimación aproximada, y la ingesta calórica ajustada de manera que el aumento de peso del prematuro se aproxime —pero que no exceda en demasía— a los valores del cuadro II.

AGUA

Se tiene conocimiento desde hace algún tiempo que el aumento de peso de recién

CUADRO IV
Ingestas diarias recomendadas

| | 750-1000 | 1000-1250 | 1250-1500 | 1500-1750 | 1750-2000 | 2000-2250 | 2250-2500 | 2500-2750 | 2750-3000 |
|----------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Energía (kcal) | | | | | | | | | |
| kcal | 92 | 140 | 185 | 212 | 249 | 284 | 318 | 326 | 347 |
| kcal/kg | 105 | 124 | 127 | 130 | 133 | 133 | 134 | 124 | 121 |
| Agua (ml) | | | | | | | | | |
| ml | 98 | 141 | 173 | 203 | 226 | 249 | 277 | 296 | 306 |
| ml/kg | 112 | 125 | 126 | 125 | 120 | 117 | 117 | 113 | 106 |
| ml/100 kcal | 106 | 100 | 93 | 95 | 91 | 87 | 87 | 90 | 88 |
| Proteína (g) | | | | | | | | | |
| g | 2,65 | 4,57 | 5,81 | 6,41 | 6,72 | 7,02 | 7,05 | 6,89 | 6,64 |
| g/kg | 3,02 | 4,06 | 4,22 | 3,94 | 3,58 | 3,30 | 2,96 | 2,62 | 2,30 |
| g/100 kcal | 2,88 | 3,26 | 3,14 | 3,02 | 2,49 | 2,47 | 2,21 | 2,11 | 1,91 |
| Sodio (mEq) | | | | | | | | | |
| mEq | 2,3 | 3,8 | 4,8 | 5,2 | 5,2 | 5,3 | 5,2 | 4,8 | 4,4 |
| mEq/kg | 2,6 | 3,4 | 3,5 | 3,2 | 2,8 | 2,5 | 2,2 | 1,8 | 1,5 |
| mEq/100 kcal | 2,5 | 2,7 | 2,6 | 2,4 | 2,1 | 1,9 | 1,6 | 1,5 | 1,3 |
| Potasio (mEq) | | | | | | | | | |
| mEq | 1,1 | 2,0 | 2,7 | 3,1 | 3,4 | 3,7 | 3,9 | 3,9 | 3,6 |
| mEq/kg | 1,3 | 1,8 | 2,0 | 1,9 | 1,8 | 1,7 | 1,6 | 1,5 | 1,3 |
| mEq/100 kcal | 1,2 | 1,4 | 1,4 | 1,5 | 1,4 | 1,3 | 1,2 | 1,2 | 1,0 |
| Calcio (mg) | | | | | | | | | |
| mg | 178 | 380 | 531 | 636 | 711 | 758 | 792 | 753 | 711 |
| mg/kg | 203 | 338 | 386 | 391 | 379 | 357 | 333 | 286 | 247 |
| mg/100 kcal | 193 | 271 | 287 | 300 | 285 | 267 | 249 | 231 | 205 |
| Fósforo (mg) | | | | | | | | | |
| mg | 79 | 163 | 222 | 258 | 282 | 295 | 302 | 291 | 266 |
| mg/kg | 90 | 145 | 161 | 159 | 150 | 139 | 127 | 111 | 92 |
| mg/100 kcal | 86 | 116 | 120 | 122 | 113 | 104 | 95 | 89 | 77 |
| Magnesio (mg) | | | | | | | | | |
| mg | 13 | 27 | 38 | 45 | 50 | 53 | 55 | 53 | 49 |
| mg/kg | 15 | 24 | 28 | 28 | 27 | 25 | 23 | 20 | 17 |
| mg/100 kcal | 14 | 19 | 20 | 21 | 20 | 19 | 17 | 16 | 14 |

* Basado en la media aritmética del peso corporal para cada intervalo de peso.

** Calculado de acuerdo con Bergmann y col. (1974), para resultar en una osmolaridad urinaria de 250 mOsm/l. Pero las ingestas deben valorarse en cada caso particular (ver texto).

nacidos de bajo peso es más rápido cuando son alimentados con fórmulas hipercalóricas que cuando reciben fórmulas convencionales que proveen 67 kcal/100 ml (Snyderman y Holt, 1961; Falkner y col., 1962). Quizá debido a una limitada capacidad gástrica, recién nacidos de bajo peso —especialmente aquellos con pesos menores de 1.500 g— parecen ser incapaces de consumir suficiente volumen de fórmulas de 67 kcal/100 ml como para lograr aumentos de peso similares a los del feto de referencia. Es por lo tanto deseable emplear fórmulas calóricamente concentradas, y en estas circunstancias el mantenimiento de un adecuado balance hídrico es una consideración fundamental en el manejo nutricional.

A causa de la gran variabilidad en los requerimientos hídricos de mantenimiento, el requerimiento de agua no fue incluido en el cuadro III. El requerimiento de agua varía de individuo a individuo, y en el mismo individuo varía apreciablemente de acuerdo a condiciones ambientales y a variaciones en la dieta. Las ingestas recomendadas de agua en el cuadro IV deben ser interpretadas con precaución: son aplicables al manejo de prematuros en condiciones ambientales bien controladas y con ingestas equivalentes a las mencionadas en el cuadro IV. En la práctica cotidiana el cuidado de cada niño debe ser cuidadosamente particularizado.

Afortunadamente, la ingesta de agua puede ser ajustada según sea necesario para una adecuada hidratación sobre la base del simple control de la concentración urinaria. Se ha propuesto (Bergmann y col., 1974) que la concentración urinaria sea mantenida en valores inferiores a 400 mOsm/l, valor aproximadamente equivalente a una densidad urinaria de 1.016 (Jones y col., 1972). A menos que la osmolaridad urinaria (o densidad urinaria) sea controlada frecuentemente, fórmulas con una densidad calórica mayor de 80 kcal/100 ml no deberán ser empleadas.

PROTEÍNA

A medida que la ingesta de proteína aumenta, la excreción urinaria de urea y otros compuestos nitrogenados aumenta progresivamente. El aumento en la carga renal de

solutos por unidad de aumento en la ingesta proteica es notablemente rápido una vez que el requerimiento se excede; para excretar esta mayor carga de solutos manteniendo simultáneamente adecuada hidratación, una mayor ingesta de agua se requerirá. Por ello puede resultar necesario emplear una fórmula de menor concentración calórica de lo que sería deseable en vista de los limitados volúmenes de fórmula que muchos prematuros son capaces de consumir.

Para evitar tales innecesarios incrementos en la carga renal de solutos, hemos propuesto que las ingestas recomendadas de proteína sean idénticas a los requerimientos. Aunque las ingestas recomendadas de proteína en el cuadro IV posiblemente sean adecuadas para la mayoría de los prematuros, bien pueden no serlo para todos, siendo por lo tanto importante controlar el estado nutricional proteico de los niños. En un prematuro bien hidratado (osmolaridad urinaria menor de 400 mOsm/l), que recibe en su dieta proteína de elevado valor biológico, una concentración sérica de nitrógeno ureico mayor de 10 mg/100 ml puede considerarse como indicadora de que la ingesta proteica es adecuada. La concentración sérica de albúmina deberá, además, ser determinada a intervalos de dos semanas.

Cuando haya evidencias de que la ingesta proteica es inadecuada, el contenido nitrogenado de la fórmula deberá ser aumentado en un 10-20 % por la adición de caseína de alta calidad, o de un hidrolizado de caseína. Una corrección ulterior del contenido hídrico de la fórmula puede, por supuesto, resultar necesaria.

SODIO, CLORO Y POTASIO

En el caso del lactante de término hemos propuesto (Ziegler y Fomon, 1974), ingestas recomendadas que son tres veces mayores que el requerimiento. Este relativamente amplio margen de seguridad no induce problemas respecto a la carga renal de solutos y al balance hídrico de lactantes normales. Sin embargo, como en el prematuro la carga renal de solutos debe ser tenida particularmente en cuenta, y porque sus condiciones ambientales suelen ser más estables, hemos

fijado las ingestas recomendadas en dos veces el valor del requerimiento.

El cuadro IV no incluye las ingestas recomendadas de cloro, al haberse asumido que son idénticas a las de sodio.

CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

Las ingestas recomendadas de calcio y fósforo se han fijado en 20 % por encima de los requerimientos, y las de magnesio en 50 % por sobre el requerimiento de este mineral. Estas relaciones entre ingestas recomendadas y requerimientos son similares a las propuestas para lactantes normales (Ziegler y Fomon, 1974).

HIERRO

Las dificultades para satisfacer las necesidades de hierro de los prematuros son bien conocidas. Experiencias clínicas con fórmulas que proveen 1,8 mg de hierro cada 100 kcal, en forma de sulfato ferroso, indican que tales fórmulas son habitualmente bien toleradas. Esta concentración se sugiere como ingesta recomendada.

La concentración de hemoglobina deberá ser determinada a intervalos bisemanales, y mayores aportes de hierro deberán ser provistos por vía oral o parenteral si la concentración de hemoglobina disminuye por debajo de los 10 g/100 ml.

ZINC Y COBRE

No existe demasiada información en qué basar los requerimientos de zinc en lactantes normales, ni para fijar las ingestas recomendadas. Datos nuestros, aún no publicados, de estudios de balance metabólico en recién nacidos de término sugieren que ingestas de aproximadamente 1 mg/kg/día son suficientes para promover balances positivos de zinc.

La concentración de cobre de 60 µg/100 kcal, sugerida por el Comité de Nutrición (1967) para fórmulas lácteas de uso pediátrico, se propone como ingesta recomendada para prematuros.

VITAMINAS

En ausencia de evidencia en sentido contrario, las ingestas recomendadas de vitaminas —excepto de vitamina C— se suponen similares a las del lactante normal (cuadro V).

CUADRO V

Ingestas recomendadas de vitaminas para niños prematuros*

| | |
|-------------------------|-----------|
| Vitamina A | 500 U. I. |
| Vitamina D | 400 U. I. |
| Vitamina E | 4 U. I.** |
| Vitamina K | 15 µg |
| Vitamina C | 75 mg |
| Tiamina | 0,2 mg |
| Riboflavina | 0,4 mg |
| Niacina*** | 5 mg |
| Vitamina B ₆ | 0,4 mg |
| Acido fólico | 50 µg |

* Con la sola excepción de Vitamina C, las presentes ingestas recomendadas son idénticas a las propuestas por Anderson y Fomon (1974) para lactantes normales.

** Ingestas mayores pueden ser convenientes en prematuros, alimentados con fórmulas en las que más del 15 % de las calorías provengan de ácidos grasos poliinsaturados (fórmulas en las que aproximadamente la mitad de la grasa provenga de aceites de maíz o soya).

*** Incluyendo equivalentes de nicotinamida (60 mg de triptofano igual 1 mg de niacina).

Sugerimos 75 mg/día de vitamina C como ingesta recomendada. Este valor más elevado para el prematuro que para el lactante de término, representa un intento por evitar tirosinemia (Avery y col., 1967).

Comentario

Un enfoque similar al empleado en la presente discusión ha sido utilizado para estimar los requerimientos de crecimiento y mantenimiento de lactantes normales (Fomon, 1967, 1974), y para la estimación de los requerimientos de crecimiento de niños prematuros (Widdowson, 1968; Sinclair y col., 1970; Shaw, 1973). Previamente hemos presentado estimaciones de los requerimientos de niños prematuros (Fomon y col., 1974), representando la presente discusión una más detallada aplicación de este enfoque.

Valores para los requerimientos nutricionales han sido también propuestos sobre la base de observaciones clínicas. Sin embargo, datos satisfactorios provenientes de estudios clínicos en prematuros de peso menor a 1.500 g son relativamente escasos, y en éstos, la información se refiere fundamentalmente a requerimientos de proteína y energía. Las observaciones de Davidson y col. (1967) en prematuros de 1.000 a 1.499 g que recibían 120 kcal/kg/día son de particular interés. El grupo de niños al que se le aportaba 2 g/kg/día (1,7 g/100 kcal) de proteína mostró aumentos de peso de 15 a 17 g por día, mientras que aquellos alimentados con 4 g/kg/día (3,3 g/100 kcal) de proteína exhibieron aumentos promedio de 23 g por día. Estos valores concuerdan con nuestras estimaciones de requerimientos, y confirman que una ingesta proteica de 1,7 g/100 kcal es inadecuada para prematuros con pesos entre 1.000 y 1.499 g.

En otro estudio en prematuros con peso de nacimiento entre 920 y 1.510 g, Babson y Bramhall (1969) alimentaron a dos grupos con diferentes aportes proteicos, pero con una ingesta calórica similar de 120 kcal/kg/día. Los niños que recibieron 5,25 g/kg/día (4,4 g/100 kcal) de proteína ganaron significativamente más peso que aquellos alimentados con 2,25 g/kg/día de proteína (1,87 g/100 kcal).

Observaciones clínicas para la determinación de requerimientos minerales son prácticamente inexistentes.

Debe ser notado que ninguna fórmula comercial disponible en la actualidad es totalmente satisfactoria para la alimentación de los prematuros más pequeños. Fórmulas que proveen 2,3 g de proteína y 75 mg de calcio por cada 100 kcal son totalmente adecuadas (y presentan, de hecho, un apreciable margen de seguridad) para el recién nacido de término, pero no lo son para el prematuro pequeño, tal como puede apreciarse en el cuadro IV.

Para que un alimento se adecue a las ingestas recomendadas del cuadro IV, las concentraciones de proteína y minerales tienen que ser altas en relación a la concentración calórica. Aún más, pareciera que una sola fórmula no sería adaptable para todos los prematuros de diferentes pesos, y que quizás se requirieran dos o aún tres fórmulas distintas para que se pudieran satisfacer adecuadamente los requerimientos de estos niños. Todos los nutrientes en estas fórmulas deberán ser, por supuesto, fácilmente absorbibles; las necesariamente elevadas concentraciones de calcio y fósforo en estas fórmulas plantean serios problemas tecnológicos, restándole saber si un alimento realmente satisfactorio para prematuros puede ser confeccionado.

REFERENCIAS

- ANDERSON T. A. and FOMON S. J.: *Vitamins*. In Fomon S. J.: *Infant Nutrition*. 2nd. ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., p. 209, 1974.
- AVERY M. E., CLOW C. L., MENKES J. H., RAMOS A. SCRIVER C. R., STERN L. and WASSERMAN B. P.: Transient tyrosinemia of the newborn: Dietary and clinical aspects. *Pediatrics*, 39: 378, 1967.
- BABSON S. G., BEHRMAN R. E. and LESSEL R.: Fetal growth Liveborn birth weights for gestational age of white middle class infants. *Pediatrics*, 45: 937, 1970.
- BABSON S. G. and BRAMHALL J. L.: Diet and growth in the premature infant. The effect of different dietary intakes of ash-electrolyte and protein on weight gain and linear growth. *J. Pediat.*, 74: 890, 1969.
- BERGMANN K. E. and FOMON S. J.: *Trace minerals*. In FOMON S. J.: *Infant Nutrition*. 2nd ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., p. 320, 1974.
- BERGMANN K. E., ZIEGLER E. E. and FOMON S. J.: *Water and renal solute load*. In Fomon S. J.: *Infant Nutrition*. 2nd ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., p. 245, 1974.
- BJERKEDAL T., BAKKETEIG L. and LEHMANN E. H.: Percentiles of birth weights of single, live births at different gestation periods. *Acta Paediat. Scand.*, 62: 449, 1973.
- CAMERER W. Jr.: Die chemische Zusammensetzung des neugeborenen Menschen. *Z. Biol.*, 43: 1, 1902.
- Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics: Proposed changes in Food and Drug Administration regulations concerning formula products and vitamin-mineral dietary supplements for infants. *Pediatrics*, 40: 916, 1967.

- DAVIDSON M., LEVINE S. Z., BAUER C. H. and DANN M.: Feeding studies in low-birth-weight infants. I. Relationships of dietary protein, fat, and electrolyte to rates of weight gain, clinical courses, and serum chemical concentrations. *J. Pediat.*, 70: 695, 1967.
- FALKNER F., STEIGMAN A. J. and CRUISE M. O.: The physical development of the premature infant. I Some standards and certain relationships to caloric intake. *J. Pediat.*, 60: 895, 1962.
- FEE B. A. and WEIL W. B., Jr.: Body composition of infants of diabetic mothers by direct analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 110: 869, 1963.
- FOMON S. J.: Body composition of the male reference infant during the first year of life. *Pediatrics*, 40: 863, 1967.
- FOMON S. J.: *Infant Nutrition*. 2nd ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., p. 34, 1974.
- FOMON S. J., THOMAS L. N., FILER L. J., Jr., ANDERSON T. A., and BERGMANN K. E.: Requirements for protein and essential amino acids in early infancy. *Acta Paediat. Scand.*, 62: 33, 1973.
- FOMON S. J., ZIEGLER E. E. and O'DONNELL A. M.: *Infant feeding in health and disease*. In Fomon S. J.: *Infant Nutrition*. 2nd ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., p. 472, 1974.
- FREEMAN M. G., GRAVES W. L. and THOMPSON R. L.: Indigent negro and caucasian birth weight-gestational age tables. *Pediatrics*, 46: 9, 1970.
- GORDON H. H., LEVINE S. Z., DEAMER W. C. and MCNAMARA H.: Respiratory metabolism in infancy and in childhood, XXIII. Daily energy requirements of premature infants. *Am. J. Dis. Child.*, 59: 1185, 1949.
- HEY E. N.: The relation between environmental temperature and oxygen consumption in the newborn baby. *J. Physiol.*, 200: 589, 1969.
- IOB V. and SWANSON W. W.: Mineral growth of the human fetus. *Am. J. Dis. Child.*, 47: 302, 1934.
- JONES M. D., Jr., GRESHAM E. L. and BATTAGLIA F. C.: Urinary flow rates and urea excretion rates in newborn infants. *Biol. Neonat.*, 21: 321, 1972.
- KIELANOWSKI J.: *Estimates of the energy cost of protein deposition in growing animals*. In Blaxter K. L. (ed.): *Proceedings of Third Symposium on Energy Metabolism*. New York, Academic Press, p. 13, 1969.
- KRAUSS A. N. and AULD P. A. M.: Metabolic requirements of low-birth-weight infants. *J. Pediat.*, 75: 952, 1969.
- LUBCHENCO L. O., HANSMAN C., DRESSLER M. and BOYD E.: Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*, 32: 793, 1963.
- MESTYAN J., JARAI I. and FEKETE M.: The total energy expenditure and its components in premature infants maintained under different nursing and environmental conditions. *Pediat. Res.*, 2: 161, 1968.
- SCOPES J. W. and AHMED I.: Minimal rates of oxygen consumption in sick and premature newborn infants. *Arch. Dis. Childh.*, 41: 407, 1966.
- SENTERRE J. and LAMBRECHTS A.: Nitrogen, fat and minerals balances in premature infants fed acidified or nonacidified half-skimmed cow milk. *Biol. Neonat.*, 20: 107, 1972.
- SHAW J. C. L.: Parenteral Nutrition in the management of sick low birthweight infants. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 20: 333, 1973.
- SINCLAIR J. C.: *Energy metabolism and fetal development*. In Waisman H. A. and Kerr G. R. (eds.): *Fetal Growth and Development*. New York, McGraw-Hill, p. 201, 1970.
- SINCLAIR J. C., DRISCOLL J. M., HEIRD W. C. and WINTERS R. W.: Supportive management of the sick neonate. Parenteral calories, water, and electrolytes. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 17: 863, 1970.
- SNYDERMAN S. E. and HOLT L. E., Jr.: The effects of high caloric feeding on the growth of premature infants. *J. Pediat.*, 58: 237, 1961.
- USHER R. H. and MCLEAN F. H.: *Normal fetal growth and the significance of fetal growth retardation*. In Davis J. A. and Dobbins J. (eds.): *Scientific Foundations of Paediatrics*. Philadelphia, W. B. Saunders, p. 69, 1974.
- WIDDOWSON E. M.: *Growth and composition of the fetus and newborn*. In Asali N. S. (ed.): *Biology of Gestation*. Vol. II: *The Fetus and Neonate*. New York, Academic Press, 1968.
- WIDDOWSON E. M. and DICKERSON J. W. T.: *Chemical composition of the body*. In Comar C. L. and Bronner F. (eds.): *Mineral Metabolism*. Vol. 2, Part A, New York, Academic Press, p. 1, 1964.
- ZIEGLER E. E. and FOMON S. J.: *Major minerals*. In Fomon S. J.: *Infant Nutrition*. 2nd ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., p. 267, 1974.
- ZIEGLER E. E., O'DONNELL A. M., NELSON S. E. and FOMON S. J.: *A human reference fetus*. Por publicarse.
- ZULA J., MELICHAR V., NOVAK M., HAHN P. and KOLDOVSKY O.: Nitrogen and fat retention in premature infants fed breast milk, "humanized" cow's milk or half skimmed cow's milk. *Acta Paediat. Scand.*, 55: 26, 1966.

Enfoque clínico del recién nacido con problemas cardiológicos*

MARIANO ITHURALDE **

HORACIO A. ROSSIGNOLI ***

Los recientes adelantos en el diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas han determinado que el pediatra en general y el neonatólogo en particular tengan una participación más activa en estos problemas, ya que de su pronto reconocimiento dependen un diagnóstico oportuno y una terapéutica adecuada.

Esta nueva conducta ha permitido modificar en forma radical la historia natural de ciertas cardiopatías; por ejemplo, en el año 1963 el 95 % de los niños con transposición completa de los grandes vasos diagnosticada en el primer mes de vida moría antes de completar el año; ya en 1969 esta tremenda mortalidad había descendido a sólo el 30 por ciento.¹ Los números hablan por sí mismos y podemos afirmar que en nuestro medio existe la posibilidad de igualar y aun mejorar estos resultados.

Escapa del objeto de este trabajo hacer un detallado análisis de las distintas cardiopatías congénitas y adquiridas en lo referente a su cuadro clínico y tratamiento médico o

quirúrgico. El interesado en ello hallará numerosos textos y monografías dedicados a tal efecto.^{2,3,4} Es nuestra intención enfocar el problema desde un punto de vista fisiopatológico y práctico dejando de lado numerosos detalles anatómicos, morfológicos y semiológicos, que si bien revisten gran importancia, son de interés para el cardiólogo pediatra y el cirujano cardiovascular.

A todo niño con probable cardiopatía se le deberá efectuar un meticuloso examen físico el que se completará con el clásico par radiológico, un trazado electrocardiográfico y un estado ácido-base. El análisis del conjunto de los datos reunidos es lo que nos permitirá elaborar un diagnóstico correcto.

Examen físico. Esta primera etapa en el examen del niño es de capital importancia. Omitir algún síntoma o signo y sobrevalorar o despreciar otros puede dar lugar a groseros errores diagnósticos. No es infrecuente por ejemplo, darle gran valor a la existencia de un soplo, muchas veces intrascendente, y descartar la existencia de cardiopatía ante la ausencia de ellos, menospreciando otros signos que son de real importancia.

La simple pero cuidadosa inspección del paciente puede, ya inicialmente, brindar una valiosa información.

* Policlínico Prof. Alejandro Posadas. Servicio de Pediatría.

** Jefe de la Sección Cardiología Infantil.

*** Médico de la Sección Cardiología Infantil.

Un retraso en el crecimiento pondoestatural, una sudoración excesiva⁵ o la manifestación por parte de la madre de que el lactante se fatiga mientras toma su alimento (equivalente infantil de la disnea de esfuerzo), pone en la pista de la existencia de insuficiencia cardíaca.

La observación de piel y mucosas permitirá detectar la existencia o no de cianosis, dato de gran valor semiológico, pero que para su correcta evaluación es necesario conocer los alcances y limitaciones de la misma, sobre todo su correlación con hipoxia tisular.

Existe cianosis cuando la cantidad de hemoglobina desaturada alcanza a 3 g % en la sangre arterial. Cianosis no es más que esto, no implica hipoxia, ya que si bien ambas pueden coexistir, la presencia de una no indica la otra; no entenderlo así es un grave error conceptual. Un niño con una baja concentración de hemoglobina no estará cianótico pero sus tejidos soportarán una pobre oferta de oxígeno; en cambio otro paciente que posea valores elevados de hemoglobina podrá estar cianótico y sus tejidos recibir un aporte de oxígeno apropiado a sus necesidades.

La manifestación de la saturación arterial puesta de manifiesto en la coloración de la piel puede ser modificada por múltiples factores: pigmentación y espesor de la misma, estado de contracción del lecho capilar, presencia de pigmentos anormales en la sangre (bilirrubina), concentración de hemoglobina, sitio anatómico de observación y factores ambientales como calidad de luz y temperatura ambiente.⁶ Goldman y colaboradores⁶ han enfatizado en un reciente y bien planeado trabajo, la relación entre la apreciación clínica de cianosis y la saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre arterial. En su trabajo incluyeron 93 recién nacidos en los cuales se realizaron 183 observaciones, hechas por dos médicos y una enfermera especializados; las áreas observadas fueron labios, orejas, tronco, lechos ungueales, manos y región peribucal. De sus observaciones se desprenden las siguientes conclusiones: a) el tronco y las orejas fueron las zonas menos sensibles con muchos falsos negativos (no existencia de cianosis con sa-

turaciones menores del 80 %), b) las manos, lechos ungueales y región peribucal fueron las más sensibles pero arrojaron muchos falsos positivos (cianosis con saturaciones por encima del 90 %), c) los labios y la lengua fueron los lugares de mayor correlación, d) existieron discrepancias entre los diferentes observadores sobre la presencia o no de cianosis, alcanzando en algunas áreas hasta el 70 % (tronco). Prudent y Driscoll⁷ han puesto énfasis en la necesidad de un correcto control de laboratorio en el manejo clínico del niño hipóxico, y el trabajo de Goldman previamente citado convalida aun más estas apreciaciones.

El tipo de respiración, su frecuencia y profundidad y la existencia o no de aleteo nasal y retracción intercostal pueden orientar hacia la naturaleza del proceso subyacente (cuadro 1).⁸

En cambio no debe dársele mayor importancia a la ausencia de edemas (facial, pretibial, sacro, etc.) ya que sólo se ponen de manifiesto en forma precoz en muy pocas cardiopatías congénitas.

La existencia de un foramen oval permeable permite la creación de un corto circuito de derecha a izquierda que disminuirá la sobrecarga auricular derecha; es por esta misma causa anatómica que el edema agudo de pulmón es un cuadro infrecuente en el lactante al poder descargarse la aurícula izquierda en la derecha protegiéndose así el árbol vascular pulmonar.⁹

El siguiente paso es el examen del sistema arterial periférico. No solo es importante determinar la existencia de pulsos femorales sino investigar todos los pulsos susceptibles de ser examinados.

La existencia de pulsos débiles generalizados es índice de muy bajo volumen minuto (hipoplasia del ventrículo izquierdo, estenosis aórtica severa, insuficiencia cardíaca). El hallazgo de una gran presión diferencial obliga a descartar la presencia de una fístula arteriovenosa (ductus permeable, tronco arterioso, ventana aorto-pulmonar, fístulas arteriovenosas cerebrales, hepáticas, etc.).

La presencia de hipertensión en miembros superiores y extrema debilidad o ausencia de pulsos femorales permitirán efectuar el

CUADRO 1

(de Talner N. S. y Campbell A. G.)

| <i>Respuesta</i> | <i>Patrón</i> | <i>Significado fisiológico</i> | <i>Correlación clínica</i> |
|---------------------------------------|---|---|--|
| Hiperpnea | Frecuencia ↑ Vol. resp. ↑ | Hiperventilación mediada por la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores y la estimulación de los centros melulares por el hidrogenión. | Obstrucción al flujo pulmonar. TGV. |
| Taquipnea | Frecuencia ↑ Vol. resp. ↓ | Ajuste a la acumulación de fluido en el espacio intersticial pulmonar asociada con descenso de la compliancia pulmonar. | Sobrecarga de volumen del circuito pulmonar. Obstrucción venosa pulmonar. Obstrucción del corazón izquierdo. |
| Respiración estertorosa ³⁰ | Fase espiratoria prolongada bajo presión positiva | Sirve para la distensión venosa y capilar pulmonar y disminuir la trasudación. Mejora la ventilación alveolar. Abre los alvéolos atelectásicos. | Neumopatía parenquimatosa. Enf. membrana hialina. Taquipnea transitoria. IVI (tardía). |
| Respiración periódica | Variaciones de frecuencia y volumen respiratorio Crisis apnéicas | Lesión de los centros respiratorios. | Enfermedad del SNC. |

diagnóstico de coartación de aorta. Es necesario destacar que el hecho de constatar la existencia de buenos pulsos femorales en un recién nacido no descarta la instalación posterior de una coartación. Recientemente Talner y colab.¹⁰ han tenido oportunidad de estudiar hemodinámica y angiográficamente a dos recién nacidos, uno con transposición completa de los grandes vasos y ductus y el otro con sólo un ductus permeable, en quienes no se puso en evidencia la existencia de obstrucción aórtica; pocos días después, al agravarse el cuadro clínico, fueron re-estudiados constatándose la existencia de una severa coartación de aorta en ambos. Ya Heymann y Rudolph¹¹ habían hecho hincapié en que el cierre del ductus puede ser un elemento íntimamente relacionado con la instalación de la coartación.

La investigación de los pulsos arteriales permitirá además determinar la frecuencia

cardíaca (taquicardia sinusal, taquicardias paroxísticas, bloqueo aurículo-ventricular) y la regularidad o irregularidad del mismo (arritmia respiratoria, extrasístoles, fibrilación auricular).

No deberá pasarse por alto la búsqueda de agrandamiento hepático determinado por el aumento de la presión venosa sistémica que siempre acompaña a la insuficiencia cardíaca del lactante, como tampoco deberá omitirse la simple colocación de la palma de la mano sobre la región precordial que nos brindará información sobre la existencia de frémitos, latidos patológicos, hiperactividad cardíaca o aumento de intensidad del primer ruido (estenosis mitral) o del segundo ruido (hipertensión pulmonar).

La auscultación cardíaca es una etapa de fundamental importancia del examen físico. Deberá realizarse en un ambiente lo más silencioso posible y bien calefaccionado, uti-

lizando un estetoscopio biauricular con membrana y campana. Es importante destacar que cuando se utiliza la campana del estetoscopio, ésta debe ser apoyada suavemente sobre la superficie corporal ya que el exceso de presión transforma a la piel subyacente en una verdadera membrana no pudiéndose oír claramente los sonidos de tonalidad baja (tercer y cuarto ruidos, rolido diastólico). No se podrá decir que se ha efectuado una auscultación completa si además de los cuatro focos clásicos de auscultación no se ha investigado en ambas axilas, cuello (siguiendo el recorrido de ambas carótidas), región posterior de tórax, zona hepática y en algunas oportunidades el cráneo del paciente (fístulas arteriovenosas), tanto en decúbito dorsal y lateral izquierdo como en posición erecta.

El examen auscultatorio no deberá reducirse a "escuchar" los diversos ruidos cardíacos sino a analizar cada uno de ellos en su intensidad, tonalidad, sitio de máxima auscultación y relación con la actividad respiratoria (desdoblamientos). Asimismo se deberá buscar en forma específica en el sitio en donde es máxima su auscultación y en el momento correspondiente del ciclo cardíaco (tercer y cuarto ruido, chasquido de apertura mitral, clic sistólico aórtico o pulmonar).

Es un error habitual descartar la existencia de cardiopatía ante la ausencia de soplos, pasando por alto variaciones en los ruidos cardíacos que pueden ser de gran importancia o bien menospreciar soplos de muy escasa intensidad.

La transposición completa de los grandes vasos, cardiopatía congénita de gran incidencia en el período neonatal y que por su gravedad debe ser diagnosticada precozmente, presenta generalmente un suave soplo sistólico eyectivo en el área pulmonar y un tercer ruido en foco mitral como única manifestación auscultatoria.

En la tetralogía de Fallot con atresia pulmonar, el flujo ventricular derecho se canaliza por una aorta ascendente cabalgante sin que se produzcan turbulencias capaces de generar soplos.

Algunas cardiopatías congénitas con corto-

circuito de izquierda a derecha, especialmente la comunicación interventricular, pueden no presentar soplos en el período inmediato al nacimiento ya que al estar la resistencia arteriolar pulmonar aún elevada la cantidad de sangre que pasa a cavidades derechas es mínima.¹² A medida que la resistencia pulmonar cae a valores normales aumenta la magnitud del cortocircuito haciéndose ya ostensible la auscultación del soplo sistólico característico de esta anomalía.

En contraposición no es infrecuente auscultar soplos de cierta magnitud en recién nacidos y que tienen escasa trascendencia. Son los determinados por ductus arteriales en vías de cierre normal o bien por discrepancias de calibre entre el tronco de la arteria pulmonar y sus ramas que determina un gradiente de presión causante de soplos, los que persistirán hasta que se produzca un adecuado desarrollo de las ramas de la arteria pulmonar, que se completa generalmente dentro de los tres primeros meses de vida.¹³

Por último debe tenerse presente que los soplos pueden no estar generados en forma directa por la anomalía de base. Es común, por ejemplo, que en el síndrome de atresia de la válvula pulmonar exista un soplo de insuficiencia tricuspídea;¹⁴ el escaso o nulo pasaje de sangre por la arteria pulmonar determinará una marcada dificultad al vaciamiento del ventrículo derecho, lo que conducirá a la instalación de una incompetencia de la válvula tricúspide anatómicamente normal.

Radiología: El examen radiológico es de suma importancia en la evaluación del niño con presunta cardiopatía. Es importante recalcar la necesidad de una correcta técnica radiológica a fin de no incurrir en groseros errores de interpretación.

El análisis de la radiografía deberá ser realizado en forma sistematizada para que nos permita obtener el máximo de información. Se comenzará observando el tamaño del área cardíaca, agrandada en toda patología que conduzca a la insuficiencia cardíaca, excepto tal vez, en la anomalía total del retorno venoso infradiaphragmática. La morfología de la silueta cardiovascular es muchas veces de gran valor diagnóstico, por ejemplo,

la imagen en zueco de la tetralogía de Fallot, la imagen ovoide o en palo de golf de la transposición de los grandes vasos, la imagen en ocho o en muñeco de nieve de la anomalía total del retorno venoso supradiaphragmática, etc. La ausencia de una imagen típica no invalida por supuesto la existencia de estas cardiopatías.

Del análisis del flujo pulmonar se podrá obtener información de gran utilidad. Un flujo pulmonar activo aumentado se lo hallará en las cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha; en cambio aquellas cardiopatías que determinan una dificultad al vaciamiento del sistema venoso pulmonar (insuficiencia cardíaca, hipoplasia del ventrículo izquierdo, estenosis mitral o de venas pulmonares, etc.) determinarán un acrecentamiento del flujo pasivo. La disminución del flujo pulmonar será índice de lesiones obstructivas derechas (tetralogía de Fallot, atresia pulmonar).

El agrandamiento circunscripto de ciertas áreas, aurícula izquierda en las lesiones mitrales, aurícula derecha en la valvulopatía tricuspídea, arteria pulmonar en las comunicaciones interauriculares o estenosis pulmonares, dilatación de la aorta ascendente en las valvulopatías aórticas, etc., podrá orientar hacia una determinada patología.

No debe olvidarse tampoco el análisis de la posición del corazón y su relación con el situs visceral: dextrocardia con situs solitus o inversus o bien lavocardia (posición normal) con situs inversus. A excepción de la dextrocardia con situs inversus las otras variantes están generalmente asociadas a cardiopatías complejas.

Por último, el examen radiológico nos ayudará a descartar patología pulmonar que simule patología cardiovascular.

Electrocardiografía: El pediatra debe estar familiarizado con el electrocardiograma sabiéndolo interpretar para poderlo correlacionar con la información clínica obtenida a través del examen físico y radiológico efectuado previamente.

Ante todo debe saber que especialmente durante el primer año de vida el electrocardiograma sufre importantes modificaciones directamente relacionadas con los cambios

hemodinámicos normales determinados por el pasaje de la circulación fetal a la postnatal. Es por ello que la primera pregunta que debe hacerse el pediatra al analizar el electrocardiograma de un recién nacido es si la patología que se sospecha alteró la circulación fetal; de no ser así son muy pocos los cambios significativos que se encontrarán. Por ejemplo, una severa tetralogía de Fallot ha de modificar escasamente el trazado electrocardiográfico en los primeros días de vida ya que el ventrículo derecho funcionará a presión sistémica en forma similar a lo acontecido durante la vida fetal y recién se hará manifiesta la patología subyacente cuando no se produzcan los cambios correspondientes hacia el predominio ventricular izquierdo. En cambio en una atresia tricuspídea en donde el ventrículo derecho se halla prácticamente excluido durante la circulación fetal hallaremos ya inmediatamente después del nacimiento un franco predominio ventricular izquierdo. Por lo antedicho es de suma utilidad contar con alguna de las tablas existentes a fin de poder hallar rápidamente los valores normales para cada edad.^{15 16}

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, el electrocardiograma deberá ser analizado siempre en forma ordenada y metódica en sus diferentes componentes: onda P, intervalo P-R, complejo QRS, segmento S-T, onda T, etc., a fin de no pasar por alto algún dato de importancia diagnóstica.

Fundamentalmente el pediatra deberá conocer los signos electrocardiográficos que le permitirá efectuar el diagnóstico de las diferentes hipertrofias cavitarias causadas por los cambios anatómicos que las diversas cardiopatías determinan durante su evolución.

Los trastornos en el pasaje del estímulo, originado en el nódulo sinusal, por los diferentes segmentos del sistema de conducción, pueden ser útiles como orientación hacia un determinado tipo de patología. Los bloqueos aurículo-ventriculares de primer y segundo grado no son hallazgos infrecuentes en los diversos tipos de miocarditis, especialmente la reumática, en la intoxicación digitálica y posteriormente a la cirugía cardíaca (operación de Mustard, cierre de C.I.A.). Sin lu-

gar a dudas es de mucha mayor trascendencia el bloqueo aurículo-ventricular completo, ya sospechado durante el examen físico por la baja frecuencia de pulso; en esta forma de trastorno de la conducción no solo es importante determinar la existencia del mismo sino también conocer la frecuencia ventricular, las características de los complejos ventriculares, ya sean normales ("angostos") o con morfología del bloqueo de rama ("anchos"), y la trascendencia clínica de la baja frecuencia ventricular a fin de instituir una terapéutica adecuada, incluso la instalación de un marcapaso.¹⁷ Cabe recordar que los bloqueos auriculoventriculares completos pueden ser de etiología congénita con o sin cardiopatía asociada o bien adquiridos; esta última forma es vista en la actualidad con mayor frecuencia al ser más numerosas las intervenciones quirúrgicas destinadas a corregir anomalías en zonas cercanas al nódulo aurículo-ventricular y al haz de His (corrección de la tetralogía de Fallot, C.I.V., anomalías de los cojines endocárdicos, valvulopatía aórtica, etc.).

Los trastornos en la conducción a nivel ventricular (bloqueo de rama) se ponen de manifiesto en las características de los complejos ventriculares, tanto en su morfología como en su duración. El más habitual de todos ellos, el bloqueo incompleto de rama derecha de fácil hallazgo en la derivación V_4R o V_1 , es de relativa importancia clínica ya que es común encontrarlo en niños por demás normales, desapareciendo paulatinamente con el desarrollo; posiblemente este trastorno esté íntimamente relacionado con los cambios fisiológicos que se producen en el ventrículo derecho. En cambio, los bloqueos completos de rama, tanto el derecho como el izquierdo, hacen sospechar una lesión orgánica localizada en dichas regiones. Tampoco deberán olvidarse los hemibloqueos,¹⁸ especialmente el anterior izquierdo íntimamente relacionado con algunas cardiopatías (atresia tricuspídea, defectos de los cojines endocárdicos).

En donde tiene un real valor el estudio electrocardiográfico es en la detección y diagnóstico de las diferentes taquiarritmias. Mediante el mismo es posible diferenciar una

taquicardia sinusal de una paroxística supra-ventricular o esta última de un aleteo auricular y fundamentalmente establecer si una taquiarritmia es supraventricular o ventricular ya que la terapéutica y pronóstico de cada una de ellas son totalmente diferentes; es necesario destacar que en algunas taquicardias paroxísticas supraventriculares con conducción aberrante se hace muy dificultoso dicho distingo utilizando las derivaciones electrocardiográficas habituales, siendo en estos casos de extraordinaria utilidad el uso de un electrodo esofágico, lo que permitirá determinar con exactitud a la onda P y su relación con los complejos QRS.

Directamente relacionados con las taquicardias paroxísticas y con el electrocardiograma se hallan los síndromes de pre-excitación ventricular determinados por la existencia de una vía anómala de conducción entre las aurículas y ventrículos. Este síndrome electrocardiográfico se pone de manifiesto por el acortamiento del intervalo P-R y ensanchamiento con "empastamiento" inicial del complejo QRS (onda delta). Ambas anomalías pueden estar presentes en el mismo paciente configurando ello el clásico síndrome de Wolff-Parkinson-White o bien manifestarse en forma aislada.^{19 20} Las diversas estadísticas publicadas asignan al síndrome de pre-excitación ventricular la responsabilidad del 20 al 30 % de las taquiarritmias paroxísticas; en la estadística de nuestro servicio esta anomalía fue hallada en el 90 % de las taquicardias supraventriculares registradas.

Las alteraciones en la repolarización ventricular es otro de los elementos que se deberán buscar en el electrocardiograma y muy especialmente en los trazados de aquellos niños con cardiomegalia e insuficiencia cardíaca sin causa aparente. Este signo electrocardiográfico podrá ser observado en: a) acompañando a las hipertrofias cavitarias como índice de su severidad; b) en el curso de las miocarditis y pericarditis agudas; c) durante la administración de digitálicos (efecto digitálico); d) en casos de déficit en el riego coronario, generalmente relacionado con anomalías en el nacimiento o distribución de las arterias coronarias o más raramente a verdaderas trombosis coronarias²¹ y e) en

el síndrome de isquemia transitoria de miocardio, entidad clínica descrita por Rowe y colab.²² caracterizada por trastornos difusos en la repolarización ventricular acompañando a un cuadro de insuficiencia cardíaca en recién nacidos en quienes por los medios habituales de diagnóstico, incluso hemodinámicos y angiográficos, no fue posible hallar la causa determinante. Nosotros hemos tenido oportunidad de estudiar recientemente a dos niños con esa sintomatología y que luego de siete días de evolución fueron dados de alta totalmente asintomáticos con un trazado electrocardiográfico absolutamente normal.^{23, 24}

Exámenes de laboratorio: a) *Evaluación de la hipoxia.* El clínico se preguntará cuáles son los elementos que le permitirán valorar la existencia de una adecuada oxigenación hística y cuál es la información que necesita para determinar si la insaturación arterial comprobada o sospechada es de causa cardíaca o no.

Para determinar la presencia de hipoxemia debemos tener en cuenta: 1) Capacidad de oxígeno de la hemoglobina (Hb. gr. % $\times 1,34$), 2) Presión parcial de oxígeno en mm. de Hg (pO_2), 3) Saturación de oxígeno de la hemoglobina (%), 4) Contenido en oxígeno de la sangre (Capacidad \times Saturación), 5) Afinidad de oxígeno por la hemoglobina (curva de disociación de la Hb, P_{50}) y 6) Diferencia arterio-venosa (volumen minuto).

Todos estos factores enumerados deben ser evaluados en conjunto, ya que en forma aislada, nos pueden conducir a errores de interpretación.

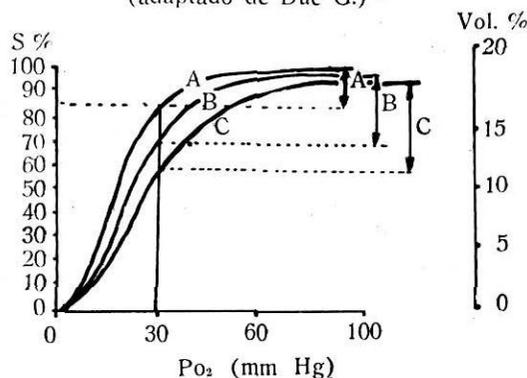
Una anemia severa (transfusión fetomaterna, enfermedad hemolítica del recién nacido) puede conducir a hipoxia hística que pasará inadvertida si se toma como guía exclusivamente la pO_2 , la saturación de la hemoglobina y la afinidad de la misma por el oxígeno, ya que al estar descendida la cantidad de hemoglobina sólo están alterados la capacidad y el contenido de oxígeno.

En cambio si nos hallamos ante un bajo volumen minuto con alteración de la perfusión periférica y severa hipoxia hística, la saturación, capacidad, tensión parcial y con-

tenido de oxígeno de la sangre arterial serán normales estando la alteración radicada exclusivamente en la diferencia arteriovenosa, que estará francamente aumentada.

Una alteración en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (politransfusiones, hemoglobinopatías) conducirá a una desviación de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda. Como se puede observar en el gráfico 2 si se toma como nor-

CUADRO 2
(adaptado de Duc G.)²⁵



mal la curva B, la curva A será de alta afinidad, es decir, que a igual pO_2 la saturación será mayor. Esta diferencia no tendrá importancia a nivel alveolar, ya que la alta tensión parcial de oxígeno en ese lugar determinará una similar saturación en ambas curvas, pero sí la tendrá a nivel hístico; si se sigue la trayectoria de la curva A se observa que a una misma tensión de oxígeno de 30 mm de Hg (normal en arteria pulmonar) se ha producido una desaturación 25 % menor si se la compara con la curva B es decir se han liberado 5 volúmenes por ciento menos de oxígeno.²⁵

Por último, la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda producirá una disminución de la pO_2 , saturación y contenido de oxígeno siendo la capacidad normal. Generalmente por mecanismos de compensación a la hipoxia se producirá una desviación de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha (aumento de la p_{50}) permitiendo la liberación de más oxígeno a nivel hístico.

Es importante diferenciar si los bajos valores en la pO_2 arterial se deben a causa pulmonar o a un cortocircuito de izquierda a derecha. Además de un correcto diagnóstico diferencial clínico y radiológico se pueden utilizar dos exámenes de laboratorio: la medición de la pCO_2 y la prueba de la hipoxia.

La pCO_2 estará elevada en aquella patología pulmonar en que exista hipoventilación alveolar; un cortocircuito de importancia modificará sólo parcialmente la pCO_2 ya que la presión parcial venosa de este gas (N. 45 mm de Hg) difiere levemente de la normal arterial (40 mm de Hg).

La prueba de la hipoxia consiste en hacer respirar al paciente oxígeno puro durante 15 a 20 minutos, lo que determinará un aumento de importancia en la pO_2 alveolar (de 100 a 600 mm de Hg) que traerá aparejado un considerable aumento en la saturación arterial cuando la causa del descenso de la misma es respiratoria; en cambio, en los cortocircuitos de derecha a izquierda, tanto pulmonares como cardíacos, los cambios que se obtendrán serán ínfimos.²⁶

b) *Estado ácido-base*: Talner e Ithuralde²⁷ analizaron y tabularon las observaciones obtenidas en 85 niños en insuficiencia cardíaca. Cuando éstos se agruparon de acuerdo con la fisiopatología causante de la misma se encontró que cuando ésta era secundaria a sobrecarga de volumen (ductus arterioso, C.I.V., fístula arteriovenosa, etc.) los exámenes de laboratorio indicaban una acidosis respiratoria leve, en cambio en los pacientes en los cuales el fallo cardíaco era secundario a una sobrecarga de presión (estenosis aórtica severa, coartación de aorta, etc.) el hallazgo característico fue una marcada acidosis metabólica; es interesante observar que a pesar de tener estos enfermos valores altos de la pO_2 existía una marcada hipoxia hística secundaria a hipoperfusión periférica que se reflejaba en cifras elevadas de ácido láctico.

En este mismo trabajo se estudiaron también las alteraciones del equilibrio ácido-base en lactantes con transposición completa de los grandes vasos; como era de esperar,

este grupo presentó uniformemente valores muy bajos de la pO_2 (promedio 20 mm. de Hg), pero a pesar de esta severa hipoxemia los valores de ácido láctico fueron menores que en el grupo anterior. Esto indicaría una mayor compensación a la hipoxemia por los mecanismos mencionados de desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina, cambios en la circulación regional y mejor perfusión periférica (volumen minuto).

Para terminar es importante destacar aquí que no toda manifestación cardiovascular es secundaria a cardiopatía congénita. Hemos tenido oportunidad de examinar a recién nacidos con severa insuficiencia cardíaca de causa primaria no cardíaca. En esta categoría se incluye el síndrome de hijo de madre diabética, el cual, sin que necesariamente exista cardiopatía congénita, puede presentar un cuadro de insuficiencia cardíaca, persistencia de conductos fetales (ductus y foramen oval) e hipertensión pulmonar con cortocircuito de derecha a izquierda. Recientemente hemos estudiado a un recién nacido con este tipo de patología confirmándose en el cateterismo los hallazgos anteriormente mencionados con insuficiencia mitral y tricuspídea asociados, que volvieron a la normalidad tras un corto período de evolución.²⁸

Reisman y colab.²⁹ han descripto un cuadro de insuficiencia cardíaca con regurgitación tricuspídea masiva en cuatro niños; en uno de los dos sobrevivientes desapareció la sintomatología con restitución completa a la normalidad.

La etiología de estos fenómenos permanece aún en la etapa especulativa, pero es indudable que la presencia de sufrimiento fetal con asfixia neonatal (hipoxia) y alteración del equilibrio ácido-base (acidosis) es un factor agravante de importancia al aumentar la resistencia vascular pulmonar así como también puede ser causa de depresión miocárdica, hecho este último demostrado experimentalmente por Downing y colab.³⁰

Alteraciones metabólicas como hipocalcemia³¹ e hipoglucemia³²⁻³³ deben tenerse presentes como factores causantes o coadyuvantes en los cuadros de insuficiencia cardíaca y que requieren un rápido reconocimiento y una terapéutica adecuada.

REFERENCIAS

- 1 KIDD B. S. L., TYRREL M. J., PICKERING D.: The transposition. En Kidd B. S.L. y Thomas C. (directores). The natural history and progress in treatment of congenital heart defect, cap. 19; Illinois, Thomas Charles C. Publisher, 1971.
- 2 ROWE R., MEHRIZI A.: The neonate with congenital heart disease. W. S. Saunders, 1968.
- 3 KREUTZER E. A.: Cardiopatías en la infancia. El Ateneo, Buenos Aires, 1970.
- 4 BILLIG D. M., KREIDBERG M. B.: The management of neonates and infants with congenital heart disease; Grune and Stratton, 1973.
- 5 MORGAN C. L., NADAS A. S.: Sweating and congestive heart failure. *New England. J. Med.*, 268: 589, 1963.
- 6 GOLDMAN H., MARALIT A., SU S., LANZKOWSY P.: Neonatal cyanosis and arterial oxygen saturation. *J. Pediat.*, 82: 319, 1973.
- 8 PRUDENT L. M., DRISCOLL J. M.: Oxygen therapy for premature infants: a different approach. *J. Pediat.*, 80: 314, 1972.
- 8 TALNER N. S., CAMPBELL A. G.: Diagnóstico y tratamiento de los problemas cardiológicos del recién nacido. *Progresos Enf. Cardiov.*, 13: 167, 1973.
- 9 TALNER N. S., ITHURALDE M.: Biochemical and clinical studies of congestive heart failure in the newborn. *Proc. Ass. Europ. Paediat. Cardiol.*, 6: 15, 1970.
- 10 TALNER N. S.: Comunicación personal.
- 11 HEYMANN M. A., RUDOLPH A.: Efectos de las cardiopatías congénitas sobre las circulaciones fetal y neonatal. *Progresos Enf. Cardiov.*, 13: 121, 1973.
- 12 RUDOLPH A. M.: The changes in the circulation after birth: their importance in congenital heart disease. *Circulation*, 41: 343, 1970.
- 13 DANILOWICZ D., RUDOLPH A. M., HOFFMAN J. I. E., HEYMAN M.: Physiologic pressure differences between main and branch pulmonary arteries in infants. *Circulation*, 45: 410, 1972.
- 14 ITHURALDE M., RODRIGUEZ CORONEL A., KREUTZER E., BERRI G., PEDRINI M., GONZALEZ PARENTE A.: El síndrome de atresia pulmonar en el lactante, su estudio y tratamiento. Actas del IX Congr. Argent. de Cardiol., Buenos Aires, oct. 1971.
- 15 LIEBMAN J.: *Electrocardiography*. En Moss A. J. y Adams F. H. (Directores). Heart disease in infant, children and adolescents. Cap. 9, Baltimore, William and Wilkins, 1968.
- 16 VEMBAR V., SREENIVASAN, FISHER B. J., LIEBMAN J., DOWNS T.: Longitudinal study of the standard electrocardiogram in the healthy premature infant during the first year of life. *Am. Jour. Card.*, 37: 57, 1973.
- 17 ITHURALDE M., VEDOYA R. C., DE LA FUENTE L. M., ESCARS C., ZUFFARDI E.: Bloqueo A-V congénito; tratamiento de un recién nacido; Reunión científica de la Soc. Arg. de Card., Buenos Aires, junio de 1971.
- 18 ROSEMBAUM M., ELIZARI M., LAZZARI J.: Los hemibloqueos, Editorial Paidós, 1968.
- 19 DURRER D., SCHVILEMBURG R., Wellens H.: Pre-excitation revisited. *Am. Jour. Card.*, 25: 690, 1970.
- 20 WALLACE A., BOINEAU J., DAVIDSON R., SEALY W.: Wolff-Parkinson-White syndrome, a new look. *Am. Jour. Card.*, 28: 509, 1971.
- 21 ARTHUR A., COTTOM D., EVANS R., SPENCER H.: Myocardial infarction in a newborn infant. *J. Pediat.*, 73: 110, 1968.
- 22 ROWE R. D. and HOFFMAN T.: Transient myocardial ischemia of the newborn infant: a form of severe cardiorespiratory distress in full-term infants. *J. Pediat.*, 81: 243, 1972.
- 23 ITHURALDE M., CERIANI J., ROSSIGNOLI H.: Síndrome de isquemia miocárdica transitoria en el período neonatal. Reunión científica de la Soc. Arg. de Card., Buenos Aires, Julio de 1983.
- 24 SEARA C., ITHURALDE M., CERIANI J., ROSSIGNOLI H.: *Insuficiencia cardíaca neonatal por disfunción del músculo cardíaco no asociado a cardiopatía congénita*. Actas del X Congr. Argent. Cardiol., Mar del Plata, Noviembre de 1973.
- 25 PRUDENT L. M.: Adelantos en la fisiopatología del transporte de oxígeno. *Revista del Hospital Municipal Mat. Inf. Ramón Sardá*, II, 8: 10, 1972.

- 26 DUC G.: Assessment of the hipoxia in the newborn. *Pediatrics.*, 48: 469, 1971.
- 27 ITHURALDE M., TALNER N. S.: Alteraciones del equilibrio ácido-base en niños en insuficiencia cardíaca. *Arch. Arg. de Ped.*, 70: 1961, 1972.
- 28 LARGUIA A. M., STOLIAR D. A., DIAZ BALLVE J. A., ITHURALDE M.: Taquipnea en el recién nacido gigante. *Arch. Arg. de Ped.*, en prensa.
- 29 REISMAN M., HIPONA F. A., BLOOR C. M., TALNER N. S.: Congenital tricuspid insufficiency A cause of massive cardiomegaly and heart failure in the neonate; *J. Pediat.*, 66: 869, 1965.
- 30 DOWNING S. E., TALNER N. S., GARDNER T. H.: Ventricular function in the newborn lamb. *Amer. J. Physiol.*, 208: 931, 1965.
- 31 RODRIGUEZ CORONEL A., BERRI G., ITHURALDE M., KREUTZER E.: Miocardiopatía hipocalcémica. Actas del IX Cong. Argent. de Cardiol., Buenos Aires, Oct. 1971.
- 32 BENZING G., SCHUBERT W., HUG G., KAPLAN S.: Simultaneous hypoglycaemia and acute congestive heart failure. *Circulation* 40: 209, 1969.
- 33 AMATAYAKUL O., CUMMING G. R., HAWORTH J. C.: Association of hypoglycaemia with cardiac enlargement and heart failure in newborn infants. *Arch. Dis Child.*, 45: 717, 1970.

Enfermedad de Chagas aguda

Formas atípicas

CELIA BORDIN
MARIA E. CIBEIRA DE TOTERA
IRMA ABRAHAM DE KABLAN
FRANCISCO BARROS

Luego de 5 años de trabajo en un Servicio de Lactantes, en zona endémica (Mendoza) nos proponemos destacar las formas atípicas que hemos encontrado, señalando, cuándo deben sospecharse y cuáles son los métodos actuales de diagnóstico. Solo comentaremos las historias clínicas más significativas.

Forma neurológica (meningoencefálica)

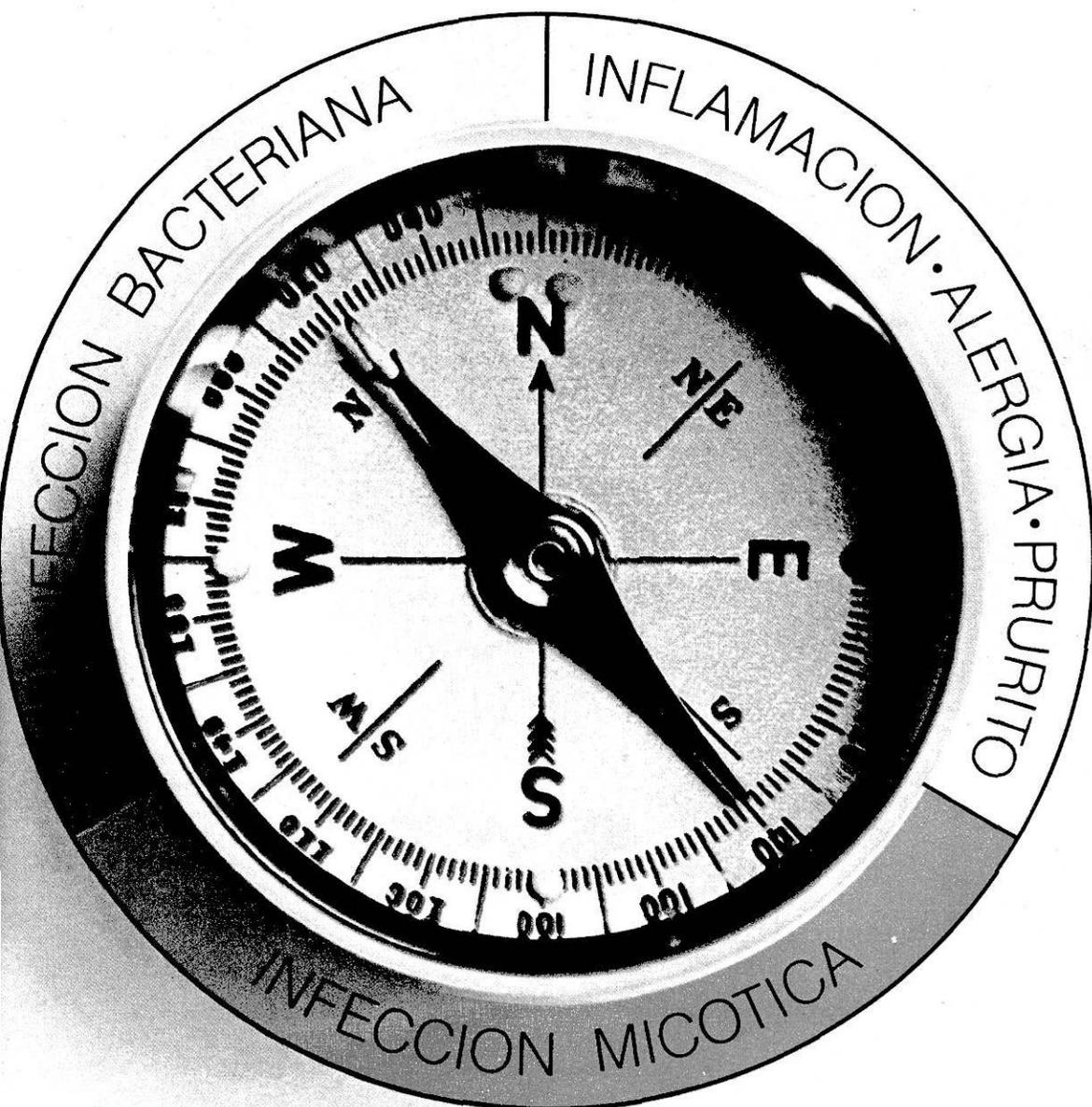
R. A. V. de 3 meses de edad, ingresa por convulsiones. Antecedentes: RN 3,600 kg, sin patología hasta su ingreso. Al examen presenta: síndrome meníngeo, hígado a 4 cm y bazo 1 cm. Analítica: gota fresca + LCR: albúmina 0,60 g %, Pandy ++, glucosa 0,50 g %, cloruros 6,30 %, células 320 x mm (10 % polimorfos, 90 % monocitos), en el centrifugado se observa *Trypanosoma cruzi*. Protidemia 5 g %, albúminas 2,90 g %, globulinas normales. Eritro 6 mm, hemograma, orina, glucemia, uremia, Rx tórax, ECG normales. Durante la primera semana de tratamiento presentó edema du-

ro, sin godet, generalizado. Tratamiento: hidroelectrolítico, anticonvulsivantes, nifurtimox y prednisolona. Evolución favorable hasta el momento actual (1 mes de internación).

Forma digestiva

P. A. de 5 meses de edad, ingresa por diarreas con deshidratación. Antecedentes: R.N. 3,400 kg. Tiene dos internaciones anteriores, en un hospital regional por cuadros gastrointestinales, presentando convulsiones en la segunda oportunidad. A su ingreso se constata deshidratación hipotónica media, piel infiltrada, endurecida, poco elástica en región posterior de miembros inferiores, temperatura, color y humedad local conservada (diagnóstico clínico y biopsico esclerema). Bazo a 2 cm del reborde costal. Resto del examen clínico normal. Tratamiento hidroelectrolítico, antibióticos y corticoides. Gota fresca y método de Strout negativos en repetidas ocasiones en los primeros días de internación. La niña evoluciona en forma irregular y se hace el diagnóstico de sepsis a estafilococo dorado (hemocultivos y urocultivos +).

no importa que dirección tome
la afección cutánea



QUADRIDERM*

INFLAMACION/ALERGIA/PRURITO Sulfato de Betametasona

Superioridad clínica sobre
corticosteroides
Más importantes, incluso
prednisona de flucortolona,
dexametasona, la acetona
de flucortolona, la acetona
de flucortolona y la

hidrocortisona, está amplia-
mente demostrada.

INFECCION BACTERIANA Sulfato de Gentamicina

El antibiótico de mayor
eficacia contra las bacterias
que atacan la piel, que se
destaca por su carencia de
reacciones de sensibilización,

tan comunes con la neomicina.

INFECCION MICOTICA Tolnaftato (TINADERM®) e Iodoclorhidroxiquina

De notable eficacia en las
infecciones por hongos inclu-
yendo las monilias.
La acción antimicótica de
TINADERM® es fungicida.

La Iodoclorhidroxiquina elimina
las monilias y suministra
acción antiséptica residual.

En controles posteriores se detecta en un extendido para hemograma, *Trypanosoma cruzi*, que en una gota fresca son abundantes. Concomitantemente Machado Guerreiro +. Simultáneamente aparece en región lateral de cuello una zona infiltrada, eritematosa, dolorosa, que evoluciona muy lentamente, ulcerándose en 11 días y cicatrizando en 7 días más. Se trató con nifurtimox. Alta en buen estado, con tratamiento.

Al ingreso de esta niña se buscó la etiología chagásica de su enfermedad (diarrea prolongada, convulsiones, esplenomegalia) no encontrándose tripanosomas. Se trató con corticoides y probablemente esta medicación provocó una parasitemia que se detectó en forma circunstancial. La lesión de cuello tiene las características de chagoma metastásico y fue interpretada como tal.

Forma visceral

R. H. E. de 4 meses de edad, eutrófico. Antecedentes: RN 3 kg. Tiene una internación previa por diarrea. Ingresó con una diarrea aguda. En el examen se encuentra esplenomegalia y tratándose de determinar su etiología se hacen diversos análisis, siendo la gota fresca +. Resto de examen complementario normales. Tratamiento: nifurtimox. Buena evolución.

Forma cardíaca

J. C. de 7 meses de edad. Ingresó por convulsiones afebriles, que no repiten. En el examen clínico: Frec. C. 160 X; ruidos bien timbrados, sin soplos. Hígado 3 cm, bazo 2 cm. A las 24 horas Frec. C. 180 X', hígado a 4 cm y edema blando que deja godet. Rales subcrepitantes en bases. RX cardiomegalia. ECG alteración (desnivel superior del segmento ST y persiste onda T negativa y simétrica. Compatible con lesión e isquemia. Tratamiento: soluciones hidroelectrolíticas nifurtimox, diuréticos. Fallece al noveno día.

En las historias revistas es de destacar el polimorfismo de la signología por lo que queremos puntualizar algunos hechos.

En sólo el 10 % de los niños aparece el edema como signo de comienzo y es lo que lleva a la consulta. Sin embargo está presente en un 40 % como parte integrante de su cuadro clínico.

En un 30 % de los casos el motivo de consulta es un síndrome meningoencefálico y el síntoma inicial convulsiones. Sólo en el 10 % hay alteración del L.C.R.

Se inicia la patología con diarrea prolongada en un 20 % de los casos. En el 40 % el diagnóstico se hace buscando las causas de hepatoesplenomegalia.

En el 90 % se palpa bazo, siendo esplenomegalia franca en el 60 %.

En aquellos niños en los que se hizo ECG se determinó alteraciones francas en el 20 %, obteniendo en otro 20 % complejos QRS de bajo voltaje.

En cuanto a los proteinogramas hay alteraciones en un 40 %, en 20 % disproteinemia con hipoalbuminemia y en los restantes disproteinemias con aumento de gammaglobulina.

Diagnóstico de laboratorio

Si recordamos que días después de la entrada del parásito el organismo por las distintas vías se produce una parasitemia importante y que los síntomas son en un 95 % atípicos, deducimos la importancia de la investigación en este momento con los distintos métodos diagnósticos.

MÉTODOS PARASITOLÓGICOS

Es el más importante a nuestro criterio para detectar en una zona endémica los casos, aun con manifestaciones atípicas si se hace de rutina, sobre todo la gota fresca.

A) Gota fresca

Es el método más simple y más rápido. Hay que observarlo durante bastante tiempo antes de informarlo negativo.

B) Gota gruesa

La posibilidad es igual a la gota fresca y su elección depende de la experiencia

del observador. Tiene la ventaja de poder almacenar preparaciones y efectuar el estudio con suficiente tiempo.

C) Método de Deane y Kirchner

Es el método menos eficaz, no siendo aconsejable su uso.

D) Método de las siliconas

Consiste en centrifugar sangre con siliconas separándose por diferencia de densidad los parásitos, haciendo la lectura directamente al microscopio.

E) Triple centrifugación de Martin-Leboeuf-Roubaud

Consiste en centrifugar tres veces el sobrante de sangre venosa en una solución de citrato de sodio al 20 %, con el fin de separar los elementos formes de la sangre del parásito y visualizado directamente al microscopio.

F) Método de concentración de Strout

Es el más simple de los métodos de enriquecimiento y puede considerarse el de elección en la búsqueda del parásito de sangre periférica. Se extrae sangre sin anticoagulantes y se utiliza el suero obtenido por retracción espontánea del coágulo, el que se centrifuga en 2 oportunidades para separar los hematíes y el sedimento se observa entre porta y cubreobjeto.

G) Inoculación en animales sensibles

Se prefiere la rata o el ratón de laboratorio de pocos días de vida, a quienes se inocula sangre del paciente por vía intraperitoneal y después de 7 a 20 días se investiga las formas trypomastigotes del *Trypanosoma cruzi* en sangre periférica de los animales. También se puede estudiar los órganos del ratón, sobre todo el miocardio.

H) Xenodiagnóstico

Se constituye en el método más sensible para demostrar la existencia de tri-

panosoma en sangre periférica, dando una positividad en la etapa aguda del 98 % y en la crónica del 50 %. Único método para encontrar parásitos circulantes en la etapa crónica. Hay que tener cuidado de no confundir el *Trypanosoma cruzi* con un tripanosomídeo llamado *Blastocrithidia triatomae*. A partir de los dos meses de la infección aguda o en quien se sospecha una enfermedad de Chagas, siendo negativos los métodos parasitológicos, se deben realizar los métodos inmunológicos:

a) Reacción de fijación de complemento o de Machado Guerreiro

Se utiliza desde el año 1913 y la Organización Panamericana de la Salud está en el estudio de seleccionar un reactivo estándar.

b) Reacción de hemaglutinación

Esta basado en trabajos de Boyden (1951) y consiste en modificar la membrana de los hematíes por medio del ácido tánico. Los hematíes así tratados se comportan como partículas inertes capaces de absorber los antígenos parasitarios. Estos G.R. sensibilizados se aglutinan cuando se ponen en presencia de sueros positivos.

c) Test de inmunofluorescencia

Consiste en poner en contacto un cultivo de tripanosomas con suero del paciente y luego de fijado se agrega anti-gammaglobulina humana marcada con isotiocinato de fluoresceína. Tanto las reacciones positivas y negativas son fácilmente detectadas, siendo este test el más sensible, pero requiere un equipo costoso y personal entrenado en su práctica.

Conclusiones

1) El 90 % de los casos fueron formas atípicas. El resto, enfermedad de Chagas edematosa de buena evolución.

2) En los niños con meningoencefalitis chagásica el pronóstico fue desfavorable en el 65 % de los casos.

3) Se detectó esplenomegalia en el 90 % de los enfermos.

4) Todos los niños presentaron febrículas.

5) Para nosotros el mejor método de diagnóstico es la gota fresca.

6) Sugerimos, de acuerdo con nuestra experiencia; investigar Chagas en todo síndrome convulsivo, en toda esplenomegalia, y en las diarreas prolongadas. Ante sospecha clínica y siendo la gota fresca (-) debe hacerse un método de enriqueci-

miento, siendo el de elección el de concentración de Strout.

RESUMEN

Se comentan formas típicas de la enfermedad de Chagas-Mazza, llamando la atención sobre algunos de los signos clínicos y se hace una revisión diagnóstica.

Se sugiere la realización de algunos exámenes en zonas endémicas en forma sistemática.

REFERENCIAS

- 1 MANTEROLA A. C., GARCIA CELIA ROCA DE, BUSSO NELIDA FERNANDEZ DE, BERRI G. G., BOSANO SILVIA BEATRIZ: Enfermedad de Chagas en el Niño. *Rev. Hospital Niños*. Buenos Aires, 41: 23, 1969.
- 2 GOLDENBERG E. M.: Comentarios sobre la enfermedad de Chagas-Mazza aguda en la infancia. *Rev. Hospital Niños*. Buenos Aires, 48: 234, 1970.
- 3 SALEME A. E., YANICELLI G. L., IÑIGO L. A., VALPERGA S. M., ALONSO E., ERIMBAUE ANA PAZ DE, MORENO A., ZERDAN ANA C., HATEM J., GARCIA TORO A.: Enfermedad de Chagas-Mazza congénita en Tucumán. *Arch. Argent. Pediat.*, 4: 162, 1971.
- 4 PONS S.: Manifestaciones cutáneas de la Enfermedad de Chagas. Los Chagomas. *Rev. Medicina Cutánea*, 5: 27, 1971.
- 5 MINOPRIO J. L., OLIVA OTERO G., TANO M. N., MORADEI O. M.: Los diversos tipos de miocarditis chagásica. *Pren. méd. argent.*, 54: 1956, 1967 y 55: 235, 1968.
- 6 CAMARGO M. E.: Hemagglutination test for Chagas's disease with chomium chloride dormalin. Treated Erythocyte sensitized with trypanosoma Cruzi extracts. *Rev. do Instituto de Med. Tropical de Sao Paulo*, 13: 45, 1971.
- 7 BOCCA TOURRES C.: La enfermedad de Chagas en el período agudo y su tratamiento con el Bay 2.502. *Bol. Chile Parasit.*, 24: 24, 1969.
- 8 CERISOLA J. A. y colab.: Sensibilidad de las reacciones serológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Bol. Chile Parasit.*, 23: 4, 1968.
- 9 ROHWEDDER ROLF N.: Nuevo método de concentración de hemoparasitos extraeritrocitos. Método de las silicones. *Bol. Chile Parasit.*, 23: 42, 1968.
- 10 SCHENONE H. y colab.: Valor del Xenodiagnóstico en la Infección Chagásica crónica. *Bol. Chile Parasit.*, 23: 149, 1968.
- 11 SCHENONE H. y colab.: Rendimiento del Xenodiagnóstico en las formas agudas y congénitas de la Enfermedad de Chagas. *Bol. Chile Parasit.*, 24: 105, 1969.
- 12 LUGONES H., BOCCA TOURRES C., PERALTA F., ALVAREZ G., RUBIO MAFALDA YOZAMI LELIA B. de y colab.: *Experiencia en la Enfermedad de Chagas-Mazza en Santiago del Estero*. Mesa Redonda. Acta XXI Jornadas Argentinas de Pediatría. Termas de Río Hondo, 363, 1971.
- 13 ROMANA C.: *Enfermedad de Chagas*. Edit. López Libreros S.R.L., Buenos Aires, 44-63, 1963.
- 14 MANTEROLA A., BERRI G. G., ROSANA ANA y otros: Enfermedad de Chagas en el niño. Mesa redonda. *El día Médico, Edic. Ped.*, 18: 461, 1969.
- 15 ROMANA C.: Enfermedad de Chagas. Actualización. *El Día Médico*, 8: 169, 1962.
- 16 LOPEZ PONDAL M.: Enfermedad de Chagas en Pediatría. *El Día Médico*, 95: 2177, 1962.